

Spediz. abb. post. 45% art. 2, comma 20/b  
Legge 23-12-1996, n. 662 Filiale di Roma

# GAZZETTA UFFICIALE

## DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Lunedì, 8 marzo 1999

SI PUBBLICA TUTTI  
I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA    UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI    VIA ARENULA 70    00100 ROMA  
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO    LIBRERIA DELLO STATO    PIAZZA G. VERDI 10    00100 ROMA    CENTRALINO 85081

---

N. 49

## MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 18 febbraio 1999.

**Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità  
medicinale «EXELON». (Decreto n. 53/99).**

DECRETO MINISTERIALE 18 febbraio 1999.

**Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità  
medicinale «NOVONORM». (Decreto n. 54/99).**



## S O M M A R I O

---

### MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 18 febbraio 1999. — <i>Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «EXELON».</i> (Decreto n. 53/99)	Pag.	5
Allegato I Riassunto delle caratteristiche del prodotto	»	7
Allegato II - Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile dell'importazione e del rilascio dei lotti di fabbricazione e condizioni o limitazioni di fornitura e utilizzazione	»	35
Allegato III - Etichettatura e foglio illustrativo	»	36
DECRETO MINISTERIALE 18 febbraio 1999. — <i>Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «NOVONORM».</i> (Decreto n. 54/99)	»	65
Allegato I Riassunto delle caratteristiche del prodotto	»	67
Allegato II Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione e condizioni o limitazioni di fornitura e utilizzazione	»	88
Allegato III - Etichettatura e foglio illustrativo	»	89



# DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

## MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 18 febbraio 1999.

**Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «EXELON rivastigmina». (Decreto n. 53/99).**

*Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:*

EU/1/98/066/001 EXELON 1,5 mg capsule rigide confezioni di blister da 28 via orale;  
EU/1/98/066/002 EXELON 1,5 mg capsule rigide confezioni di blister da 56 via orale;  
EU/1/98/066/003 EXELON 1,5 mg capsule rigide confezioni di blister da 112 via orale;  
EU/1/98/066/004 EXELON 3 mg capsule rigide confezioni di blister da 28 via orale;  
EU/1/98/066/005 EXELON 3 mg capsule rigide confezioni di blister da 56 via orale;  
EU/1/98/066/006 EXELON 3 mg capsule rigide confezioni di blister da 112 via orale;  
EU/1/98/066/007 EXELON 4,5 mg capsule rigide confezioni di blister da 28 via orale;  
EU/1/98/066/008 EXELON 4,5 mg capsule rigide confezioni di blister da 56 via orale;  
EU/1/98/066/009 EXELON 4,5 mg capsule rigide confezioni di blister da 112 via orale;  
EU/1/98/066/010 EXELON 6 mg capsule rigide confezioni di blister da 28 via orale;  
EU/1/98/066/011 EXELON 6 mg capsule rigide confezioni di blister da 56 via orale;  
EU/1/98/066/012 EXELON 6 mg capsule rigide confezioni di blister da 112 via orale.

Titolare A.I.C. Novartis Europharm Limited · Winblehurst Road · Horsham · West Sussex RH12 4AB UK.

## IL DIRIGENTE GENERALE

DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 12 maggio 1998, n C(98) 1306 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «EXELON rivastigmina» notificata alla Repubblica italiana il 14 maggio 1998 e pervenuta a questa amministrazione l'8 giugno 1998;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997: Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lett. H) della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 9-10 febbraio 1999 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe C la specialità medicinale EXELON;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «EXELON rivastigmina» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «EXELON rivastigmina», nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

EXELON 1,5 mg capsule rigide - confezioni di blister da 28 via orale, n. 034078016/E (in base 10) 10HZB0 (in base 32);

EXELON 1,5 mg capsule rigide - confezioni di blister da 56 - via orale, n. 034078028/E (in base 10) 10HZBD (in base 32);

EXELON 1,5 mg capsule rigide - confezioni di blister da 112 - via orale, n. 034078030/E (in base 10) 10HZBG (in base 32);

EXELON - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 - via orale, n. 034078042/E (in base 10) 10HZBU (in base 32);

EXELON - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 - via orale, n. 034078055/E (in base 10) 10HZC7 (in base 32);

EXELON - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 112 - via orale, n. 034078067/E (in base 10) 10HZCM (in base 32);

EXELON - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 - via orale, n. 034078079/E (in base 10) 10HZCZ (in base 32);

EXELON - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 - via orale, n. 034078081/E (in base 10) 10HZD1 (in base 32);

EXELON - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 112 - via orale, n. 034078093/E (in base 10) 10HZDF (in base 32);

EXELON - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 - via orale, n. 034078105/E (in base 10) 10HZDT (in base 32);

EXELON - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 - via orale, n. 034078117/E (in base 10) 10HZF5 (in base 32);

EXELON - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 112 - via orale, n. 034078129/E (in base 10) 10HZFK (in base 32).

Titolare A.I.C. Novartis Europharm Limited - Winblehurst Road Horsham West Sussex RH12 4AB - UK.

#### Art. 2.

La specialità medicinale EXELON rivastigmina è classificata in classe C. Il regime di fornitura della specialità è il seguente: da vendersi dietro presentazione di ricetta medica non rinnovabile, rilasciata dallo specialista esperto nella gestione della demenza di Alzheimer.

#### Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

#### Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Novartis Europharm Limited - Winblehurst Road Horsham - West Sussex RH12 4AB (UK).

Roma, 18 febbraio 1999

*Il Dirigente generale:* MARTINI

**ALLEGATO 1**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EXELON 1,5 mg capsule rigide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina.

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

**Somministrazione:** La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

**Dose iniziale:** 1,5 mg due volte al giorno.

**Titolazione del dosaggio:** La dose iniziale raccomandata è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono effetti avversi (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito) o perdita di peso, questi potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del farmaco. In caso di persistenza degli effetti collaterali la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata.

**Dose di mantenimento:** La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Quando non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile.

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

**Insufficienza renale e epatica:** A causa dell'aumentata esposizione al farmaco, in caso di insufficienza renale o compromissione epatica lieve o moderata, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale.

**Uso nei bambini**

La rivastigmina non deve essere utilizzata nei bambini

**4.3 Controindicazioni**

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità nota alla rivastigmina, ad altri derivati del carbammato, o a qualsiasi altro eccipiente utilizzato nella formulazione.
- grave compromissione della funzionalità epatica, poichè il farmaco non è stato studiato in questa popolazione.

**4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego**

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco da parte del paziente.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con demenza di tipo Alzheimer di grado severo, o in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici. Questi effetti si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Come con altri colinomimetici si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare).

Come altri farmaci colinergici la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Sebbene con l'uso di rivastigmina non si sia verificato un aumento dell'incidenza di ulcera rispetto al placebo, è consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Anche se con rivastigmina questi fenomeni non sono stati osservati, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere**

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

*Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altri farmaci colinomimetici; essa può interferire con l'attività di farmaci anticolinergici.*

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin



non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altri farmaci mediato dalle butirrilcolinesterasi.

#### 4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

**Gravidanza:** Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. La sicurezza della rivastigmina nella gravidanza umana non è stata ancora accertata e pertanto, durante la gravidanza, essa deve essere somministrata solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

**Allattamento:** Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose.

Quindi la capacità dei pazienti Alzheimer trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più frequenti (incidenza  $\geq 5\%$  e due volte superiore a quella del placebo) sono astenia, anoressia, vertigini, nausea, sonnolenza e vomito. Le donne sono risultate maggiormente sensibili a nausea, vomito, perdita dell'appetito e perdita di peso.

Altri frequenti effetti avversi (incidenza  $\geq 5\%$  e  $\geq$  placebo) sono stati dolore addominale, traumi accidentali, agitazione, confusione, depressione, diarrea, dispepsia, cefalea, insonnia, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie.

Altri effetti avversi comuni sono stati: aumentata sudorazione, malessere, perdita di peso e tremore.

Sono stati osservati rari casi di angina pectoris, emorragia gastrointestinale e sincope.

Non sono state osservate apprezzabili anomalie dei valori di laboratorio.

#### 4.9 Sovradosaggio

**Sintomi:** La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea. Nella maggior parte di questi pazienti non è stato necessario un intervento terapeutico. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

**Trattamento:** Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitore dell'acetilcolinesterasi, codice ATC: N07AA

La rivastigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica associati alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con il suo enzima bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente l'enzima. Nell'uomo, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata.

#### *Studi clinici*

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 1, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10 % della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 1

Misurazione della risposta	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		Ultima osservazione effettuata	
	Rivastigmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra il farmaco ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del  $36\% \pm 13\%$  circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento ( $t_{max}$ ) di 90', riduce i valori di  $C_{max}$  ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

**Distribuzione:** La rivastigmina ha un debole legame con le proteine plasmatiche (40% circa). Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

**Metabolismo:** La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

**Escrezione:** Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di  $^{14}C$ -rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (> 90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

**Soggetti anziani:** Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

**Soggetti con compromissione della funzionalità epatica:** I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

**Soggetti con insufficienza renale:** I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani; tuttavia i valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di  $10^4$  volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg, tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina; magnesio stearato; metilidrossipropilcellulosa; cellulosa microcristallina; silice precipitata; ossido di ferro giallo (E 172); ossido di ferro rosso (E 172); titanio biossido (E 171).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

24 mesi

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

### 6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister da 14 capsule; vassoio PVC trasparente con un foglio di copertura azzurro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 8 blister.

**6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)**

Non pertinente

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex RH12 4AB  
REGNO UNITO

**8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI**

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EXELON 3 mg capsule rigide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina.

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE****4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

**Somministrazione:** La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

**Dose iniziale:** 1,5 mg due volte al giorno.

**Titolazione del dosaggio:** La dose iniziale raccomandata è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono effetti avversi (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito) o perdita di peso, questi potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del farmaco. In caso di persistenza degli effetti collaterali la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata.

**Dose di mantenimento:** La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Quando non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile.

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

**Insufficienza renale e epatica:** A causa dell'aumentata esposizione al farmaco, in caso di insufficienza renale o compromissione epatica lieve o moderata, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale.

**Uso nei bambini**

La rivastigmina non deve essere utilizzata nei bambini

**4.3 Controindicazioni**

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità nota alla rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o a qualsiasi altro eccipiente utilizzato nella formulazione.
- grave compromissione della funzionalità epatica, poichè il farmaco non è stato studiato in questa popolazione.

**4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego**

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco da parte del paziente.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con demenza di tipo Alzheimer di grado severo, o in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici. Questi effetti si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Come con altri colinomimetici si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare).

Come altri farmaci colinergici la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Sebbene con l'uso di rivastigmina non si sia verificato un aumento dell'incidenza di ulcera rispetto al placebo, è consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Anche se con rivastigmina questi fenomeni non sono stati osservati, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere**

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

*Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altri farmaci colinomimetici; essa può interferire con l'attività di farmaci anticolinergici.*

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin

non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altri farmaci mediato dalle butirrilcolinesterasi.

#### **4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento**

**Gravidanza:** Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. La sicurezza della rivastigmina nella gravidanza umana non è stata ancora accertata e pertanto, durante la gravidanza, essa deve essere somministrata solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

**Allattamento:** Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine**

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose.

Quindi la capacità dei pazienti Alzheimer trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti avversi più frequenti (incidenza  $\geq 5\%$  e due volte superiore a quella del placebo) sono astenia, anoressia, vertigini, nausea, sonnolenza e vomito. Le donne sono risultate maggiormente sensibili a nausea, vomito, perdita dell'appetito e perdita di peso.

Altri frequenti effetti avversi (incidenza  $\geq 5\%$  e  $\geq$  placebo) sono stati dolore addominale, traumi accidentali, agitazione, confusione, depressione, diarrea, dispepsia, cefalea, insonnia, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie.

Altri effetti avversi comuni sono stati: aumentata sudorazione, malessere, perdita di peso e tremore.

Sono stati osservati rari casi di angina pectoris, emorragia gastrointestinale e sincope.

Non sono state osservate apprezzabili anomalie dei valori di laboratorio.

#### **4.9 Sovradosaggio**

**Sintomi:** La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea. Nella maggior parte di questi pazienti non è stato necessario un intervento terapeutico. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

**Trattamento:** Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.



Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitore dell'acetilcolinesterasi, codice ATC: N07AA

La rivastigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un effetto miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica associati alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con il suo enzima bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente l'enzima. Nell'uomo, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata.

#### *Studi clinici*

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 1, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10 % della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 1

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		Ultima osservazione effettuata	
Misurazione della risposta	Rivastigmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra il farmaco ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del  $36\% \pm 13\%$  circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento ( $t_{max}$ ) di 90', riduce i valori di  $C_{max}$  ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

**Distribuzione:** La rivastigmina ha un debole legame con le proteine plasmatiche (40% circa). Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

**Metabolismo:** La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

**Escrezione:** Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di  $^{14}C$ -rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (> 90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

**Soggetti anziani:** Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

**Soggetti con compromissione della funzionalità epatica:** I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

**Soggetti con insufficienza renale:** I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagenica in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di  $10^4$  volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg, tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina; magnesio stearato; metilidrossipropilcellulosa; cellulosa microcristallina; silice precipitata; ossido di ferro giallo (E 172); ossido di ferro rosso (E 172); titanio biossido (E 171).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

24 mesi

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

### 6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister da 14 capsule; vassoio PVC trasparente con un foglio di copertura azzurro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 8 blister.

**6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)**

Non pertinente

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex RH12 4AB  
REGNO UNITO

**8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI**

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EXELON 4,5 mg capsule rigide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina.

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE****4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

**Somministrazione:** La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

**Dose iniziale:** 1,5 mg due volte al giorno.

**Titolazione del dosaggio:** La dose iniziale raccomandata è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono effetti avversi (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito) o perdita di peso, questi potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del farmaco. In caso di persistenza degli effetti collaterali la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata.

**Dose di mantenimento:** La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Quando non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile.

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

**Insufficienza renale e epatica:** A causa dell'aumentata esposizione al farmaco, in caso di insufficienza renale o compromissione epatica lieve o moderata, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale.

**Uso nei bambini**

La rivastigmina non deve essere utilizzata nei bambini

**4.3 Controindicazioni**

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità nota alla rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o a qualsiasi altro eccipiente utilizzato nella formulazione.
- grave compromissione della funzionalità epatica, poichè il farmaco non è stato studiato in questa popolazione.

**4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego**

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco da parte del paziente.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con demenza di tipo Alzheimer di grado severo, o in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici. Questi effetti si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Come con altri colinomimetici si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare).

Come altri farmaci colinergici la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Sebbene con l'uso di rivastigmina non si sia verificato un aumento dell'incidenza di ulcera rispetto al placebo, è consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Anche se con rivastigmina questi fenomeni non sono stati osservati, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere**

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

*Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altri farmaci colinomimetici; essa può interferire con l'attività di farmaci anticolinergici.*

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin

non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altri farmaci mediato dalle butirrilcolinesterasi.

#### 4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

**Gravidanza:** Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrionico in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. La sicurezza della rivastigmina nella gravidanza umana non è stata ancora accertata e pertanto, durante la gravidanza, essa deve essere somministrata solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

**Allattamento:** Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose.

Quindi la capacità dei pazienti Alzheimer trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più frequenti (incidenza  $\geq 5\%$  e due volte superiore a quella del placebo) sono astenia, anoressia, vertigini, nausea, sonnolenza e vomito. Le donne sono risultate maggiormente sensibili a nausea, vomito, perdita dell'appetito e perdita di peso.

Altri frequenti effetti avversi (incidenza  $\geq 5\%$  e  $\geq$  placebo) sono stati dolore addominale, traumi accidentali, agitazione, confusione, depressione, diarrea, dispepsia, cefalea, insonnia, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie.

Altri effetti avversi comuni sono stati: aumentata sudorazione, malessere, perdita di peso e tremore.

Sono stati osservati rari casi di angina pectoris, emorragia gastrointestinale e sincope.

Non sono state osservate apprezzabili anomalie dei valori di laboratorio.

#### 4.9 Sovradosaggio

**Sintomi:** La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea. Nella maggior parte di questi pazienti non è stato necessario un intervento terapeutico. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

**Trattamento:** Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitore dell'acetilcolinesterasi, codice ATC: N07AA

La rivastigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un effetto miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica associati alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con il suo enzima bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente l'enzima. Nell'uomo, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata.

#### *Studi clinici*

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e domini specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 1, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10 % della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.



Tabella 1

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		Ultima osservazione effettuata	
Misurazione della risposta	Rivastigmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra il farmaco ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del  $36\% \pm 13\%$  circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento ( $t_{max}$ ) di 90', riduce i valori di  $C_{max}$  ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

**Distribuzione:** La rivastigmina ha un debole legame con le proteine plasmatiche (40% circa). Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

**Metabolismo:** La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

**Escrezione:** Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di  $^{14}C$ -rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (> 90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

**Soggetti anziani:** Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

**Soggetti con compromissione della funzionalità epatica:** I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

**Soggetti con insufficienza renale:** I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani; tuttavia i valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di  $10^4$  volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina; magnesio stearato; metilidrossipropilcellulosa; cellulosa microcristallina; silice precipitata; ossido di ferro giallo (E 172); ossido di ferro rosso (E 172); titanio biossido (E 171).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

24 mesi

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

### 6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister da 14 capsule; vassoio PVC trasparente con un foglio di copertura azzurro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 8 blister.

**6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)**

Non pertinente

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex RH12 4AB  
REGNO UNITO

**8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI**

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EXELON 6 mg capsule rigide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina.

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE****4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

**Somministrazione:** La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

**Dose iniziale:** 1,5 mg due volte al giorno.

**Titolazione del dosaggio:** La dose iniziale raccomandata è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono effetti avversi (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito) o perdita di peso, questi potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del farmaco. In caso di persistenza degli effetti collaterali la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata.

**Dose di mantenimento:** La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Quando non sia più riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile.

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

**Insufficienza renale e epatica:** A causa dell'aumentata esposizione al farmaco, in caso di insufficienza renale o compromissione epatica lieve o moderata, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilità individuale.

**Uso nei bambini**

La rivastigmina non deve essere utilizzata nei bambini

**4.3 Controindicazioni**

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità nota alla rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o a qualsiasi altro eccipiente utilizzato nella formulazione.
- grave compromissione della funzionalità epatica, poichè il farmaco non è stato studiato in questa popolazione.

**4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego**

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco da parte del paziente.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con demenza di tipo Alzheimer di grado severo, o in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici. Questi effetti si verificano più frequentemente nelle donne. I pazienti con malattia di Alzheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Come con altri colinomimetici si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare)

Come altri farmaci colinergici la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Sebbene con l'uso di rivastigmina non si sia verificato un aumento dell'incidenza di ulcera rispetto al placebo, è consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Anche se con rivastigmina questi fenomeni non sono stati osservati, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere**

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

*Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altri farmaci colinomimetici; essa può interferire con l'attività di farmaci anticolinergici.*

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin

non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altri farmaci mediato dalle butirrilcolinesterasi.

#### 4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

**Gravidanza:** Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. La sicurezza della rivastigmina nella gravidanza umana non è stata ancora accertata e pertanto, durante la gravidanza, essa deve essere somministrata solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

**Allattamento:** Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose.

Quindi la capacità dei pazienti Alzheimer trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più frequenti (incidenza  $\geq 5\%$  e due volte superiore a quella del placebo) sono astenia, anoressia, vertigini, nausea, sonnolenza e vomito. Le donne sono risultate maggiormente sensibili a nausea, vomito, perdita dell'appetito e perdita di peso.

Altri frequenti effetti avversi (incidenza  $\geq 5\%$  e  $\geq$  placebo) sono stati dolore addominale, traumi accidentali, agitazione, confusione, depressione, diarrea, dispepsia, cefalea, insonnia, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie.

Altri effetti avversi comuni sono stati: aumentata sudorazione, malessere, perdita di peso e tremore.

Sono stati osservati rari casi di angina pectoris, emorragia gastrointestinale e sincope.

Non sono state osservate apprezzabili anomalie dei valori di laboratorio.

#### 4.9 Sovradosaggio

**Sintomi:** La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea. Nella maggior parte di questi pazienti non è stato necessario un intervento terapeutico. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

**Trattamento:** Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitore dell'acetilcolinesterasi, codice ATC: N07AA

La rivastigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un effetto miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica associati alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con il suo enzima bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente l'enzima. Nell'uomo, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata.

#### *Studi clinici*

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 1, riportata più oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10 % della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o più della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 1

Misurazione della risposta	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		Ultima osservazione effettuata	
	Rivastigmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra il farmaco ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del  $36\% \pm 13\%$  circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento ( $t_{max}$ ) di 90', riduce i valori di  $C_{max}$  ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

**Distribuzione:** La rivastigmina ha un debole legame con le proteine plasmatiche (40% circa). Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

**Metabolismo:** La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

**Escrezione:** Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di  $^{14}C$ -rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (> 90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

**Soggetti anziani:** Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.



**Soggetti con compromissione della funzionalità epatica:** I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono rispettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

**Soggetti con insufficienza renale:** I valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di  $C_{max}$  e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di  $10^4$  volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina; magnesio stearato; metilidrossipropilcellulosa; cellulosa microcristallina; silice precipitata; ossido di ferro giallo (E 172); ossido di ferro rosso (E 172); titanio biossido (E 171).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

24 mesi

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

### 6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister da 14 capsule; vassoio PVC trasparente con un foglio di copertura azzurro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 8 blister.

**6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)**

Non pertinente

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex RH12 4AB  
REGNO UNITO

**8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI**

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**ALLEGATO II**  
**TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE**  
**DELL'IMPORTAZIONE E DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E**  
**CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE**

**A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE**

**Produttore responsabile dell'importazione e del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo**

Novartis Pharma GmbH, Deutschhermstrasse 15, D-90429, Nürnberg, Germania.

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 13 ottobre 1995 dalla Regierung von Mittelfranken, Promenade 27, D-91522, Ansbach, Germania.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (per ulteriori informazioni vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Exelon 1,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

28 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 1,5 mg come idrogeno tartarato  
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.  
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:  
Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 4AB  
Regno Unito

*Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali*

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER**

Exelon 1,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Exelon 1,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

56 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 1,5 mg come idrogeno tartarato  
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.  
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:  
Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 4AB  
Regno Unito

*Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali*

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER**

Exelon 1,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Exelon 1,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

112 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 1,5 mg come idrogeno tartarato  
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.  
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:  
Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 4AB  
Regno Unito

*Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali*

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER**

Exelon 1,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Exelon 3 mg capsule rigide  
Rivastigmina

28 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 3 mg come idrogeno tartarato  
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.  
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:  
Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 4AB  
Regno Unito

*Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali*

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER**

Exelon 3 mg capsule rigide  
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Exelon 3 mg capsule rigide  
Rivastigmina

56 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 3 mg come idrogeno tartarato  
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.  
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:  
Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 4AB  
Regno Unito

*Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali*

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER**

Exelon 3 mg capsule rigide  
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica



**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Exelon 3 mg capsule rigide  
Rivastigmina

112 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 3 mg come idrogeno tartaro  
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.  
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:  
Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 4AB  
Regno Unito

*Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali*

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER**

Exelon 3 mg capsule rigide  
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Exelon 4,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

28 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 4,5 mg come idrogeno tartarato  
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.  
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:  
Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 4AB  
Regno Unito

*Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali*

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER**

Exelon 4,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Exelon 4,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

56 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 4,5 mg come idrogeno tartaro  
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.  
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:  
Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 4AB  
Regno Unito

*Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali*

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER**

Exelon 4,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Exelon 4,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

112 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 4,5 mg come idrogeno tartaro  
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.  
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:  
Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 4AB  
Regno Unito

*Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali*

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER**

Exelon 4,5 mg capsule rigide  
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Exelon 6 mg capsule rigide  
Rivastigmina

28 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 6 mg come idrogeno tartarato  
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.  
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:  
Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 4AB  
Regno Unito

*Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali*

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER**

Exelon 6 mg capsule rigide  
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Exelon 6 mg capsule rigide  
Rivastigmina

56 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 6 mg come idrogeno tartarato  
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.  
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:  
Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 4AB  
Regno Unito

*Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali*

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER**

Exelon 6 mg capsule rigide  
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Exelon 6 mg capsule rigide  
Rivastigmina

112 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 6 mg come idrogeno tartaro  
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.  
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:  
Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 4AB  
Regno Unito

*Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali*

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER**

Exelon 6 mg capsule rigide  
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*  
Numero del lotto

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO****EXELON 1,5 mg CAPSULE RIGIDE****Rivastigmina**

Il presente foglietto illustrativo contiene informazioni utili per l'impiego di EXELON. Le raccomandiamo pertanto una attenta lettura prima di cominciare l'assunzione del farmaco. Per qualsiasi ulteriore delucidazione o dubbio si rivolga al Suo medico curante o al farmacista.

**1. CHE COSA CONTIENE EXELON***Che cosa c'è nella confezione?*

Il nome della Sua medicina è EXELON. Contiene il principio attivo rivastigmina (come sale idrogeno tartrato). Ogni capsula di gelatina dura contiene 1,5 mg di rivastigmina.

Le capsule di EXELON contengono inoltre i seguenti eccipienti: metilidrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice precipitata, gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio biossido (E 171).

Le capsule di EXELON sono disponibili in blister da 14 capsule confezionati in scatole contenenti 2, 4 o 8 strisce (= 28, 56 o 112 capsule).

*Gruppo farmacoterapeutico*

EXELON appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori dell'acetilcolinesterasi.

*Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:*

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex RH12 4AB  
Regno Unito

*Produttore:*

Novartis Pharma GmbH  
Deutschherrnstrasse 15  
90429 Norimberga  
Germania

**2. A CHE COSA SERVE EXELON**

EXELON è utilizzato per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave.

**3. PRIMA DI ASSUMERE EXELON**

Prima di cominciare con l'assunzione di EXELON è importante leggere il seguente paragrafo e chiarire qualsiasi dubbio con il Suo medico curante.

*Quando non deve essere usato EXELON?*

Lei non deve usare EXELON se è allergico ad una delle sostanze elencate nel paragrafo 1 di questo foglietto, se ha già avuto una reazione allergica ad un farmaco simile a questo o in caso di grave compromissione epatica.



***Posso prendere EXELON se sono incinta o se sto allattando?***

Dica al Suo medico curante se è incinta o se ha in programma una gravidanza: in caso di gravidanza, prima di prendere EXELON bisogna valutare il beneficio di EXELON in rapporto agli effetti potenziali sul feto.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con EXELON.

***Posso assumere EXELON se ho altre malattie?***

Se Lei ha oppure ha già avuto insufficienza renale o compromissione epatica, un battito cardiaco irregolare, un'ulcera peptica in fase attiva, asma o altri gravi disturbi respiratori, difficoltà ad urinare, o convulsioni, il Suo medico curante potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo farmaco.

***Posso guidare o utilizzare macchine?***

Il Suo medico curante Le dirà se la Sua malattia Le consente di guidare o utilizzare macchine con sicurezza.

EXELON può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Quindi Lei deve aspettare di sapere quali effetti Le provoca il farmaco prima di iniziare queste attività.

***Posso assumere EXELON se sto già prendendo altri farmaci?***

Generalmente è possibile continuare ad assumere altri farmaci. Si assicuri in ogni caso che il Suo medico curante sappia che sta prendendo o sta per prendere altre medicine, incluse quelle per le quali non è necessaria la ricetta medica.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con EXELON, deve informare il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè EXELON può esagerare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

EXELON non deve essere somministrato in concomitanza con altri farmaci simili che possono interferire con l'attività dei medicinali anticolinergici.

**4. COME UTILIZZARE EXELON IN MODO APPROPRIATO**

Questo farmaco è indicato solo per lei. Non deve essere dato a nessun altro e non può essere utilizzato per il trattamento di altri disturbi. Non deve essere somministrato ai bambini.

Deglutire le capsule con una bevanda, senza romperle né masticarle.

Dovrebbe prendere EXELON due volte al giorno, una capsula a colazione e l'altra a cena.

Il Suo medico curante Le dirà che dose di EXELON prendere, partendo con una dose bassa ed aumentandola gradualmente sulla base della Sua risposta al trattamento. La dose più alta che può essere presa è 6 mg due volte al giorno.

Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere la medicina tutti i giorni.

Informi la persona che si sta prendendo cura di Lei di essere in trattamento con EXELON.

La prescrizione di questa medicina necessita del consiglio di uno specialista prima di iniziare a prenderla e una valutazione periodica dei benefici terapeutici. Il Suo medico controllerà anche il Suo peso corporeo mentre sta prendendo questa medicina.

***In caso di sovradosaggio***

Avvisi il Suo medico curante se per errore Lei ha preso una dose di farmaco maggiore di quella che Le è stato detto di prendere. Lei può aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di EXELON hanno lamentato nausea, vomito e diarrea.

***Cosa succede se mi dimentico una dose?***

Se scopre di aver dimenticato di prendere la Sua dose di EXELON, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto.

**5. EFFETTI COLLATERALI DI EXELON**

Tendenzialmente, gli effetti collaterali sono più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si passa a dosi più elevate. Molto probabilmente gli effetti collaterali scompariranno gradualmente man mano che il suo corpo si abituerà alla medicina.

I disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, bruciori di stomaco, mal di stomaco e perdita di appetito sono gli effetti collaterali più comuni come pure vertigini, mal di testa, agitazione, confusione, depressione, debolezza sensazione di fatica, raffreddori, cistiti, cadute e disturbi del sonno. Meno frequentemente alcuni pazienti si sono lamentati di sudorazione, una sensazione generale di malessere, perdita di peso e tremori. Se tuttavia tali disturbi dovessero persistere, avvisi il Suo medico curante.

In rari casi i pazienti hanno lamentato dolori al petto, sensazione di svenire o emorragia gastrointestinale (sangue nelle feci o nel vomito). Se si dovessero verificare questi sintomi, contatti il Suo medico curante perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Inoltre contatti il Suo medico curante o il farmacista nel caso lamentasse altri disturbi non descritti in questo foglietto.

**6. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE**

- Non assumere EXELON dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Conservare EXELON a temperatura inferiore a 30°C.
- Tenere EXELON in un posto sicuro e lontano dalla portata dei bambini.

**7. A CHI RIVOLGERSI PER ULTERIORI INFORMAZIONI**

Per altre informazioni su EXELON La preghiamo di mettersi in contatto con il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Belgien  
Novartis Pharma S.A.  
Chaussée de Haecht / Haachtsesteenweg 226  
1030 Bruxelles/Brussel  
Tel.: +32 2 246 16 78

Luxembourg  
see Germany

Danmark  
Novartis Healthcare A/S  
Lyngbyvej 172  
2100 København Ø  
Tel.: +45 39 16 84 00

Nederland  
Novartis Pharma B.V  
Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
Tel.: +31 26 37 82 111

Deutschland  
Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tel.: +49 911 273 0

Österreich  
Novartis Pharma GmbH  
Brunner Strasse 59  
Postfach 169  
1235 Wien  
Tel.: +43 1 86 6570

Ελλάδα  
Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Λεωφόρος Ανθούσας  
GR 15344 Ανθούσα  
Tel.: + 30 1 28 11 712

Portugal  
Novartis Farma  
Produtos Farmacêuticos S.A.  
Estrada dos Casais  
Alto do Forte  
2735 Rio de Mouro  
Tel.: 351 1 926 86 00

España  
Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de los Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Tel.: +34 3 306 42 00

Suomi/Finland  
Novartis Finland Oy  
Metsänneidonkuja / Skogsjungfrugränden 10  
02130 Espoo / Esbo  
Tel.: +358 9 61 33 22 11

France  
Novartis Pharma S.A.  
2 et 4, rue Lionel Terray  
92500 Rueil-Malmaison  
Tel.: +33 1 55 47 66 00

Sverige  
Novartis Sverige AB  
Box 1150  
183 11 Täby  
Tel.: +46 8 732 32 00

Ireland  
Novartis Ireland Limited  
Beech House  
Beech Hill Office Campus  
Clonskeagh  
Dublin 4  
Tel.: +353 1 260 12 55

United Kingdom  
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Frimley Business Park  
Frimley  
Camberley  
Surrey GU16 5SG  
Tel.: 07000 393566

Italia  
Novartis Farma S.p.A.  
21040 Origgio (Va)  
Tel.: +39 2 96 54 1

**8. DATA DI REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

**EXELON 3 mg CAPSULE RIGIDE**  
**Rivastigmina**

Il presente foglietto illustrativo contiene informazioni utili per l'impiego di EXELON. Le raccomandiamo pertanto una attenta lettura prima di cominciare l'assunzione del farmaco. Per qualsiasi ulteriore delucidazione o dubbio si rivolga al Suo medico curante o al farmacista.

**1. CHE COSA CONTIENE EXELON*****Che cosa c'è nella confezione?***

Il nome della Sua medicina è EXELON. Contiene il principio attivo rivastigmina (come sale idrogeno tartrato). Ogni capsula di gelatina dura contiene 3 mg di rivastigmina.

Le capsule di EXELON contengono inoltre i seguenti eccipienti: metilidrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice precipitata, gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio biossido (E 171).

Le capsule di EXELON sono disponibili in blister da 14 capsule confezionati in scatole contenenti 2, 4 o 8 strisce (= 28, 56 o 112 capsule).

***Gruppo farmacoterapeutico***

EXELON appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori dell'acetilcolinesterasi.

***Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:***

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex RH12 4AB  
Regno Unito

***Produttore:***

Novartis Pharma GmbH  
Deutschherrenstrasse 15  
90429 Norimberga  
Germania

**2. A CHE COSA SERVE EXELON**

EXELON è utilizzato per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave.

**3. PRIMA DI ASSUMERE EXELON**

Prima di cominciare con l'assunzione di EXELON è importante leggere il seguente paragrafo e chiarire qualsiasi dubbio con il Suo medico curante.

***Quando non deve essere usato EXELON?***

Lei non deve usare EXELON se è allergico ad una delle sostanze elencate nel paragrafo 1 di questo foglietto, se ha già avuto una reazione allergica ad un farmaco simile a questo o in caso di grave compromissione epatica.

***Posso prendere EXELON se sono incinta o se sto allattando?***

Dica al Suo medico curante se è incinta o se ha in programma una gravidanza: in caso di gravidanza, prima di prendere EXELON bisogna valutare il beneficio di EXELON in rapporto agli effetti potenziali sul feto.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con EXELON.

***Posso assumere EXELON se ho altre malattie?***

Se Lei ha oppure ha già avuto insufficienza renale o compromissione epatica, un battito cardiaco irregolare, un'ulcera peptica in fase attiva, asma o altri gravi disturbi respiratori, difficoltà ad urinare, o convulsioni, il Suo medico curante potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo farmaco.

***Posso guidare o utilizzare macchine?***

Il Suo medico curante Le dirà se la Sua malattia Le consente di guidare o utilizzare macchine con sicurezza.

EXELON può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Quindi Lei deve aspettare di sapere quali effetti Le provoca il farmaco prima di iniziare queste attività.

***Posso assumere EXELON se sto già prendendo altri farmaci?***

Generalmente è possibile continuare ad assumere altri farmaci. Si assicuri in ogni caso che il Suo medico curante sappia che sta prendendo o sta per prendere altre medicine, incluse quelle per le quali non è necessaria la ricetta medica.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con EXELON, deve informare il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè EXELON può esagerare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

EXELON non deve essere somministrato in concomitanza con altri farmaci simili che possono interferire con l'attività dei medicinali anticolinergici.

**4. COME UTILIZZARE EXELON IN MODO APPROPRIATO**

Questo farmaco è indicato solo per lei. Non deve essere dato a nessun altro e non può essere utilizzato per il trattamento di altri disturbi. Non deve essere somministrato ai bambini.

Deglutire le capsule con una bevanda, senza romperle né masticarle.

Dovrebbe prendere EXELON due volte al giorno, una capsula a colazione e l'altra a cena.

Il Suo medico curante Le dirà che dose di EXELON prendere, partendo con una dose bassa ed aumentandola gradualmente sulla base della Sua risposta al trattamento. La dose più alta che può essere presa è 6 mg due volte al giorno.

Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere la medicina tutti i giorni.

Informi la persona che si sta prendendo cura di Lei di essere in trattamento con EXELON.

La prescrizione di questa medicina necessita del consiglio di uno specialista prima di iniziare a prenderla e una valutazione periodica dei benefici terapeutici. Il Suo medico controllerà anche il Suo peso corporeo mentre sta prendendo questa medicina.

***In caso di sovradosaggio***

Avvisi il Suo medico curante se per errore Lei ha preso una dose di farmaco maggiore di quella che Le è stato detto di prendere. Lei può aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di EXELON hanno lamentato nausea, vomito e diarrea.

***Cosa succede se mi dimentico una dose?***

Se scopre di aver dimenticato di prendere la Sua dose di EXELON, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto.

**5. EFFETTI COLLATERALI DI EXELON**

Tendenzialmente, gli effetti collaterali sono più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si passa a dosi più elevate. Molto probabilmente gli effetti collaterali scompariranno gradualmente man mano che il suo corpo si abituerà alla medicina.

I disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, bruciori di stomaco, mal di stomaco e perdita di appetito sono gli effetti collaterali più comuni come pure vertigini, mal di testa, agitazione, confusione, depressione, debolezza sensazione di fatica, raffreddori, cistiti, cadute e disturbi del sonno. Meno frequentemente alcuni pazienti si sono lamentati di sudorazione, una sensazione generale di malessere, perdita di peso e tremori. Se tuttavia tali disturbi dovessero persistere, avvisi il Suo medico curante.

In rari casi i pazienti hanno lamentato dolori al petto, sensazione di svenire o emorragia gastrointestinale (sangue nelle feci o nel vomito). Se si dovessero verificare questi sintomi, contatti il Suo medico curante perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Inoltre contatti il Suo medico curante o il farmacista nel caso lamentasse altri disturbi non descritti in questo foglietto.

**6. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE**

- Non assumere EXELON dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Conservare EXELON a temperatura inferiore a 30°C.
- Tenere EXELON in un posto sicuro e lontano dalla portata dei bambini.

**7. A CHI RIVOLGERSI PER ULTERIORI INFORMAZIONI**

Per altre informazioni su EXELON La preghiamo di mettersi in contatto con il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Belgien  
Novartis Pharma S.A.  
Chaussée de Haecht / Haachtsesteenweg 226  
1030 Bruxelles/Brussel  
Tel.: +32 2 246 16 78

Luxembourg  
see Germany

Danmark  
Novartis Healthcare A/S  
Lyngbyvej 172  
2100 København Ø  
Tel.: +45 39 16 84 00

Nederland  
Novartis Pharma B.V.  
Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
Tel.: +31 26 37 82 111

Deutschland  
Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tel.: +49 911 273 0

Österreich  
Novartis Pharma GmbH  
Brunner Strasse 59  
Postfach 169  
1235 Wien  
Tel.: +43 1 86 6570

Ελλάδα  
Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Λεωφόρος Ανθούσας  
GR 15344 Ανθούσα  
Tel.: + 30 1 28 11 712

Portugal  
Novartis Farma  
Produtos Farmacêuticos S.A.  
Estrada dos Casais  
Alto do Forte  
2735 Rio de Mouro  
Tel.: 351 1 926 86 00

España  
Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de los Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Tel.: +34 3 306 42 00

Suomi/Finland  
Novartis Finland Oy  
Metsänneidonkuja / Skogsjungfrugränden 10  
02130 Espoo / Esbo  
Tel.: +358 9 61 33 22 11

France  
Novartis Pharma S.A.  
2 et 4, rue Lionel Terray  
92500 Rueil-Malmaison  
Tel.: +33 1 55 47 66 00

Sverige  
Novartis Sverige AB  
Box 1150  
183 11 Täby  
Tel.: +46 8 732 32 00

Ireland  
Novartis Ireland Limited  
Beech House  
Beech Hill Office Campus  
Clonskeagh  
Dublin 4  
Tel.: +353 1 260 12 55

United Kingdom  
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Frimley Business Park  
Frimley  
Camberley  
Surrey GU16 5SG  
Tel.: 07000 393566

Italia  
Novartis Farma S.p.A.  
21040 Origgio (Va)  
Tel. +39 2 96 54 1

**8. DATA DI REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

**EXELON 4,5 mg CAPSULE RIGIDE****Rivastigmina**

Il presente foglietto illustrativo contiene informazioni utili per l'impiego di EXELON. Le raccomandiamo pertanto una attenta lettura prima di cominciare l'assunzione del farmaco. Per qualsiasi ulteriore delucidazione o dubbio si rivolga al Suo medico curante o al farmacista.

**1. CHE COSA CONTIENE EXELON***Che cosa c'è nella confezione?*

Il nome della Sua medicina è EXELON. Contiene il principio attivo rivastigmina (come sale idrogeno tartrato). Ogni capsula di gelatina dura contiene 4,5 mg di rivastigmina.

Le capsule di EXELON contengono inoltre i seguenti eccipienti: metilidrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice precipitata, gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio biossido (E171).

Le capsule di EXELON sono disponibili in blister da 14 capsule confezionati in scatole contenenti 2, 4 o 8 strisce (= 28, 56 o 112 capsule).

*Gruppo farmacoterapeutico*

EXELON appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori dell'acetilcolinesterasi.

*Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:*

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex RH12 4AB  
Regno Unito

*Produttore:*

Novartis Pharma GmbH  
Deutschherrnstrasse 15  
90429 Norimberga  
Germania

**2. A CHE COSA SERVE EXELON**

EXELON è utilizzato per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave.

**3. PRIMA DI ASSUMERE EXELON**

Prima di cominciare con l'assunzione di EXELON è importante leggere il seguente paragrafo e chiarire qualsiasi dubbio con il Suo medico curante.

*Quando non deve essere usato EXELON?*

Lei non deve usare EXELON se è allergico ad una delle sostanze elencate nel paragrafo 1 di questo foglietto, se ha già avuto una reazione allergica ad un farmaco simile a questo o in caso di grave compromissione epatica.



***Posso prendere EXELON se sono incinta o se sto allattando?***

Dica al Suo medico curante se è incinta o se ha in programma una gravidanza: in caso di gravidanza, prima di prendere EXELON bisogna valutare il beneficio di EXELON in rapporto agli effetti potenziali sul feto.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con EXELON.

***Posso assumere EXELON se ho altre malattie?***

Se Lei ha oppure ha già avuto insufficienza renale o compromissione epatica, un battito cardiaco irregolare, un'ulcera peptica in fase attiva, asma o altri gravi disturbi respiratori, difficoltà ad urinare, o convulsioni, il Suo medico curante potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo farmaco.

***Posso guidare o utilizzare macchine?***

Il Suo medico curante Le dirà se la Sua malattia Le consente di guidare o utilizzare macchine con sicurezza.

EXELON può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Quindi Lei deve aspettare di sapere quali effetti Le provoca il farmaco prima di iniziare queste attività.

***Posso assumere EXELON se sto già prendendo altri farmaci?***

Generalmente è possibile continuare ad assumere altri farmaci. Si assicuri in ogni caso che il Suo medico curante sappia che sta prendendo o sta per prendere altre medicine, incluse quelle per le quali non è necessaria la ricetta medica.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con EXELON, deve informare il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè EXELON può esagerare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

EXELON non deve essere somministrato in concomitanza con altri farmaci simili che possono interferire con l'attività dei medicinali anticolinergici.

**4. COME UTILIZZARE EXELON IN MODO APPROPRIATO**

Questo farmaco è indicato solo per lei. Non deve essere dato a nessun altro e non può essere utilizzato per il trattamento di altri disturbi. Non deve essere somministrato ai bambini.

Deglutire le capsule con una bevanda, senza romperle né masticarle.

Dovrebbe prendere EXELON due volte al giorno, una capsula a colazione e l'altra a cena.

Il Suo medico curante Le dirà che dose di EXELON prendere, partendo con una dose bassa ed aumentandola gradualmente sulla base della Sua risposta al trattamento. La dose più alta che può essere presa è 6 mg due volte al giorno.

Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere la medicina tutti i giorni.

Informi la persona che si sta prendendo cura di Lei di essere in trattamento con EXELON.

La prescrizione di questa medicina necessita del consiglio di uno specialista prima di iniziare a prenderla e una valutazione periodica dei benefici terapeutici. Il Suo medico controllerà anche il Suo peso corporeo mentre sta prendendo questa medicina.

***In caso di sovradosaggio***

Avvisi il Suo medico curante se per errore Lei ha preso una dose di farmaco maggiore di quella che Le è stato detto di prendere. Lei può aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di EXELON hanno lamentato nausea, vomito e diarrea.

***Cosa succede se mi dimentico una dose?***

Se scopre di aver dimenticato di prendere la Sua dose di EXELON, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto.

**5. EFFETTI COLLATERALI DI EXELON**

Tendenzialmente, gli effetti collaterali sono più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si passa a dosi più elevate. Molto probabilmente gli effetti collaterali scompariranno gradualmente man mano che il suo corpo si abituerà alla medicina.

I disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, bruciori di stomaco, mal di stomaco e perdita di appetito sono gli effetti collaterali più comuni come pure vertigini, mal di testa, agitazione, confusione, depressione, debolezza sensazione di fatica, raffreddori, cistiti, cadute e disturbi del sonno. Meno frequentemente alcuni pazienti si sono lamentati di sudorazione, una sensazione generale di malessere, perdita di peso e tremori. Se tuttavia tali disturbi dovessero persistere, avvisi il Suo medico curante.

In rari casi i pazienti hanno lamentato dolori al petto, sensazione di svenire o emorragia gastrointestinale (sangue nelle feci o nel vomito). Se si dovessero verificare questi sintomi, contatti il Suo medico curante perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Inoltre contatti il Suo medico curante o il farmacista nel caso lamentasse altri disturbi non descritti in questo foglietto.

**6. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE**

- Non assumere EXELON dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Conservare EXELON a temperatura inferiore a 30°C.
- Tenere EXELON in un posto sicuro e lontano dalla portata dei bambini.

**7. A CHI RIVOLGERSI PER ULTERIORI INFORMAZIONI**

Per altre informazioni su EXELON La preghiamo di mettersi in contatto con il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Belgien  
Novartis Pharma S.A.

Chaussée de Haecht / Haachtsesteenweg 226  
1030 Bruxelles/Brussel  
Tel.: +32 2 246 16 78

Luxembourg  
see Germany

Danmark  
Novartis Healthcare A/S  
Lyngbyvej 172  
2100 København Ø  
Tel.: +45 39 16 84 00

Nederland  
Novartis Pharma B.V.  
Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
Tel.: +31 26 37 82 111

Deutschland  
Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tel.: +49 911 273 0

Österreich  
Novartis Pharma GmbH  
Brunner Strasse 59  
Postfach 169  
1235 Wien  
Tel.: +43 1 86 6570

Ελλάδα  
Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Λεωφόρος Ανθούσας  
GR 15344 Ανθούσα  
Tel.: + 30 1 28 11 712

Portugal  
Novartis Farma  
Produtos Farmacêuticos S.A.  
Estrada dos Casais  
Alto do Forte  
2735 Rio de Mouro  
Tel.: 351 1 926 86 00

España  
Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de los Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Tel.: +34 3 306 42 00

Suomi/Finland  
Novartis Finland Oy  
Metsänneidonkuja / Skogsjungfrugränden 10  
02130 Espoo / Esbo  
Tel.: +358 9 61 33 22 11

France  
Novartis Pharma S.A.  
2 et 4, rue Lionel Terray  
92500 Rueil-Malmaison  
Tel.: +33 1 55 47 66 00

Sverige  
Novartis Sverige AB  
Box 1150  
183 11 Täby  
Tel.: +46 8 732 32 00

Ireland  
Novartis Ireland Limited  
Beech House  
Beech Hill Office Campus  
Clonskeagh  
Dublin 4  
Tel.: +353 1 260 12 55

United Kingdom  
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Frimley Business Park  
Frimley  
Camberley  
Surrey GU16 5SG  
Tel.: 07000 393566

Italia  
Novartis Farma S.p.A.  
21040 Origgio (Va)  
Tel.: +39 2 96 54 1

**8. DATA DI REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

**EXELON 6 mg CAPSULE RIGIDE**  
**Rivastigmina**

Il presente foglietto illustrativo contiene informazioni utili per l'impiego di EXELON. Le raccomandiamo pertanto una attenta lettura prima di cominciare l'assunzione del farmaco. Per qualsiasi ulteriore delucidazione o dubbio si rivolga al Suo medico curante o al farmacista.

**1. CHE COSA CONTIENE EXELON*****Che cosa c'è nella confezione?***

Il nome della Sua medicina è EXELON. Contiene il principio attivo rivastigmina (come sale idrogeno tartrato). Ogni capsula di gelatina dura contiene 6 mg di rivastigmina.

Le capsule di EXELON contengono inoltre i seguenti eccipienti: metilidrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice precipitata, gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio biossido (E 171).

Le capsule di EXELON sono disponibili in blister da 14 capsule confezionati in scatole contenenti 2, 4 o 8 strisce (= 28, 56 o 112 capsule).

***Gruppo farmacoterapeutico***

EXELON appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori dell'acetilcolinesterasi.

***Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:***

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex RH12 4AB  
Regno Unito

***Produttore:***

Novartis Pharma GmbH  
Deutschhermstrasse 15  
90429 Norimberga  
Germania

**2. A CHE COSA SERVE EXELON**

EXELON è utilizzato per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave.

**3. PRIMA DI ASSUMERE EXELON**

Prima di cominciare con l'assunzione di EXELON è importante leggere il seguente paragrafo e chiarire qualsiasi dubbio con il Suo medico curante.

***Quando non deve essere usato EXELON?***

Lei non deve usare EXELON se è allergico ad una delle sostanze elencate nel paragrafo 1 di questo foglietto, se ha già avuto una reazione allergica ad un farmaco simile a questo o in caso di grave compromissione epatica.

***Posso prendere EXELON se sono incinta o se sto allattando?***

Dica al Suo medico curante se è incinta o se ha in programma una gravidanza: in caso di gravidanza, prima di prendere EXELON bisogna valutare il beneficio di EXELON in rapporto agli effetti potenziali sul feto.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con EXELON.

***Posso assumere EXELON se ho altre malattie?***

Se Lei ha oppure ha già avuto insufficienza renale o compromissione epatica, un battito cardiaco irregolare, un'ulcera peptica in fase attiva, asma o altri gravi disturbi respiratori, difficoltà ad urinare, o convulsioni, il Suo medico curante potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo farmaco.

***Posso guidare o utilizzare macchine?***

Il Suo medico curante Le dirà se la Sua malattia Le consente di guidare o utilizzare macchine con sicurezza.

EXELON può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Quindi Lei deve aspettare di sapere quali effetti Le provoca il farmaco prima di iniziare queste attività.

***Posso assumere EXELON se sto già prendendo altri farmaci?***

Generalmente è possibile continuare ad assumere altri farmaci. Si assicuri in ogni caso che il Suo medico curante sappia che sta prendendo o sta per prendere altre medicine, incluse quelle per le quali non è necessaria la ricetta medica.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con EXELON, deve informare il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè EXELON può esagerare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

EXELON non deve essere somministrato in concomitanza con altri farmaci simili che possono interferire con l'attività dei medicinali anticolinergici.

**4. COME UTILIZZARE EXELON IN MODO APPROPRIATO**

Questo farmaco è indicato solo per lei. Non deve essere dato a nessun altro e non può essere utilizzato per il trattamento di altri disturbi. Non deve essere somministrato ai bambini.

Deglutire le capsule con una bevanda, senza romperle né masticarle.

Dovrebbe prendere EXELON due volte al giorno, una capsula a colazione e l'altra a cena.

Il Suo medico curante Le dirà che dose di EXELON prendere, partendo con una dose bassa ed aumentandola gradualmente sulla base della Sua risposta al trattamento. La dose più alta che può essere presa è 6 mg due volte al giorno.

Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere la medicina tutti i giorni.

Informi la persona che si sta prendendo cura di Lei di essere in trattamento con EXELON.

La prescrizione di questa medicina necessita del consiglio di uno specialista prima di iniziare a prenderla e una valutazione periodica dei benefici terapeutici. Il Suo medico controllerà anche il Suo peso corporeo mentre sta prendendo questa medicina.

***In caso di sovradosaggio***

Avvisi il Suo medico curante se per errore Lei ha preso una dose di farmaco maggiore di quella che Le è stato detto di prendere. Lei può aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di EXELON hanno lamentato nausea, vomito e diarrea.

***Cosa succede se mi dimentico una dose?***

Se scopre di aver dimenticato di prendere la Sua dose di EXELON, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto.

**5. EFFETTI COLLATERALI DI EXELON**

Tendenzialmente, gli effetti collaterali sono più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si passa a dosi più elevate. Molto probabilmente gli effetti collaterali scompariranno gradualmente man mano che il suo corpo si abituerà alla medicina.

I disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, bruciori di stomaco, mal di stomaco e perdita di appetito sono gli effetti collaterali più comuni come pure vertigini, mal di testa, agitazione, confusione, depressione, debolezza sensazione di fatica, raffreddori, cistiti, cadute e disturbi del sonno. Meno frequentemente alcuni pazienti si sono lamentati di sudorazione, una sensazione generale di malessere, perdita di peso e tremori. Se tuttavia tali disturbi dovessero persistere, avvisi il Suo medico curante.

In rari casi i pazienti hanno lamentato dolori al petto, sensazione di svenire o emorragia gastrointestinale (sangue nelle feci o nel vomito). Se si dovessero verificare questi sintomi, contatti il Suo medico curante perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Inoltre contatti il Suo medico curante o il farmacista nel caso lamentasse altri disturbi non descritti in questo foglietto.

**6. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE**

- Non assumere EXELON dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Conservare EXELON a temperatura inferiore a 30°C.
- Tenere EXELON in un posto sicuro e lontano dalla portata dei bambini.

**7. A CHI RIVOLGERSI PER ULTERIORI INFORMAZIONI**

Per altre informazioni su EXELON La preghiamo di mettersi in contatto con il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Belgien  
Novartis Pharma S.A.  
Chaussée de Haecht / Haachtsesteenweg 226  
1030 Bruxelles/Brussel  
Tel.: +32 2 246 16 78

Danmark  
Novartis Healthcare A/S  
Lyngbyvej 172  
2100 København Ø  
Tel.: +45 39 16 84 00

Deutschland  
Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tel.: +49 911 273 0

Ελλάδα  
Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Λεωφόρος Ανθούσας  
GR 15344 Ανθούσα  
Tel.: + 30 1 28 11 712

España  
Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de los Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Tel.: +34 3 306 42 00

France  
Novartis Pharma S.A.  
2 et 4, rue Lionel Terray  
92500 Rueil-Malmaison  
Tel.: +33 1 55 47 66 00

Ireland  
Novartis Ireland Limited  
Beech House  
Beech Hill Office Campus  
Clonskeagh  
Dublin 4  
Tel.: +353 1 260 12 55

Italia  
Novartis Farma S.p.A.  
21040 Origgio (Va)  
Tel.: +39 2 96 54 1

Luxembourg  
see Germany

Nederland  
Novartis Pharma B.V.  
Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
Tel.: +31 26 37 82 111

Österreich  
Novartis Pharma GmbH  
Brunner Strasse 59  
Postfach 169  
1235 Wien  
Tel.: +43 1 86 6570

Portugal  
Novartis Farma  
Produtos Farmacêuticos S.A.  
Estrada dos Casais  
Alto do Forte  
2735 Rio de Mouro  
Tel.: 351 1 926 86 00

Suomi/Finland  
Novartis Finland Oy  
Metsänneidonkuja / Skogsjungfrugränden 10  
02130 Espoo / Esbo  
Tel.: +358 9 61 33 22 11

Sverige  
Novartis Sverige AB  
Box 1150  
183 11 Täby  
Tel.: +46 8 732 32 00

United Kingdom  
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Frimley Business Park  
Frimley  
Camberley  
Surrey GU16 5SG  
Tel.: 07000 393566

**8. DATA DI REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

99A1412





DECRETO 18 febbraio 1999.

**Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «NOVONORM repaglinide». (Decreto n. 54/99).**

*Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:*

EU/1/98/076/001	NOVONORM	0,5 mg	compressa	flaconi da 100 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/002	NOVONORM	0,5 mg	compressa	flaconi da 500 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/003	NOVONORM	0,5 mg	compressa	flaconi da 1000 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/004	NOVONORM	0,5 mg	compressa	confezioni blister da 30 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/005	NOVONORM	0,5 mg	compressa	confezioni blister da 90 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/006	NOVONORM	0,5 mg	compressa	confezioni blister da 120 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/007	NOVONORM	0,5 mg	compressa	confezioni blister da 360 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/008	NOVONORM	1,0 mg	compressa	flaconi da 100 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/009	NOVONORM	1,0 mg	compressa	flaconi da 500 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/010	NOVONORM	1,0 mg	compressa	flaconi da 1000 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/011	NOVONORM	1,0 mg	compressa	confezioni blister da 30 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/012	NOVONORM	1,0 mg	compressa	confezioni blister da 90 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/013	NOVONORM	1,0 mg	compressa	confezioni blister da 120 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/014	NOVONORM	1,0 mg	compressa	confezioni blister da 360 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/015	NOVONORM	2,0 mg	compressa	flaconi da 100 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/016	NOVONORM	2,0 mg	compressa	flaconi da 500 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/017	NOVONORM	2,0 mg	compressa	flaconi da 1000 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/018	NOVONORM	2,0 mg	compressa	confezioni blister da 30 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/019	NOVONORM	2,0 mg	compressa	confezioni blister da 90 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/020	NOVONORM	2,0 mg	compressa	confezioni blister da 120 compresse	uso orale;
EU/1/98/076/021	NOVONORM	2,0 mg	compressa	confezioni blister da 360 compresse	uso orale.

*Titolare A.I.C. Novo Nordisk A/S Novo Allee, 2880 · Bagsvaerd Danimarca.*

## IL DIRIGENTE GENERALE

DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 17 agosto 1998, n. C(98) 2522 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «NOVONORM repaglinide»;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lett. H) della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della Sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 9-10 febbraio 1999 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe C la specialità medicinale NOVONORM;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «NOVONORM repaglinide» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «NOVONORM repaglinide», nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

NOVONORM - 0,5 mg - compressa - flaconi da 100 compresse - uso orale, n. 034162014/E (in base 10) 10LKBY (in base 32);

NOVONORM - 0,5 mg - compressa - flaconi da 500 compresse - uso orale, n. 034162026/E (in base 10) 10LKCB (in base 32);

NOVONORM - 0,5 mg - compressa - flaconi da 1000 compresse - uso orale, n. 034162038/E (in base 10) 10LKCC (in base 32);

NOVONORM - 0,5 mg - compressa - confezioni blister da 30 compresse - uso orale, n. 034162040/E (in base 10) 10LKCS (in base 32);

NOVONORM - 0,5 mg - compressa - confezioni blister da 90 compresse - uso orale, n. 034162053/E (in base 10) 10LKD5 (in base 32);

NOVONORM - 0,5 mg - compressa - confezioni blister da 120 compresse - uso orale, n. 034162065/E (in base 10) 10LKDK (in base 32);

NOVONORM - 0,5 mg - compressa - confezioni blister da 360 compresse - uso orale, n. 034162077/E (in base 10) 10LKDX (in base 32);

NOVONORM - 1,0 mg - compressa - flaconi da 100 compresse - uso orale, n. 034162089/E (in base 10) 10LKFC (in base 32);

NOVONORM - 1,0 mg - compressa - flaconi da 500 compresse - uso orale, n. 034162091/E (in base 10) 10LKFC (in base 32);

NOVONORM - 1,0 mg - compressa - flaconi da 1000 compresse - uso orale, n. 034162103/E (in base 10) 10LKFR (in base 32);

NOVONORM - 1,0 mg - compressa - confezioni blister da 30 compresse - uso orale, n. 034162115/E (in base 10) 10LKG3 (in base 32);

NOVONORM - 1,0 mg - compressa - confezioni blister da 90 compresse - uso orale, n. 034162127/E (in base 10) 10LKGH (in base 32);

NOVONORM - 1,0 mg - compressa - confezioni blister da 120 compresse - uso orale, n. 034162139/E (in base 10) 10LKGX (in base 32);

NOVONORM - 1,0 mg - compressa - confezioni blister da 360 compresse - uso orale, n. 034162141/E (in base 10) 10LKGX (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - flaconi da 100 compresse - uso orale, n. 034162154/E (in base 10) 10LKHB (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - flaconi da 500 compresse - uso orale, n. 034162166/E (in base 10) 10LKHQ (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - flaconi da 1000 compresse - uso orale, n. 034162178/E (in base 10) 10LKJ2 (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - confezioni blister da 30 compresse - uso orale, n. 034162180/E (in base 10) 10LKJ4 (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - confezioni blister da 90 compresse - uso orale, n. 034162192/E (in base 10) 10LKJJ (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - confezioni blister da 120 compresse - uso orale, n. 034162204/E (in base 10) 10LKJW (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - confezioni blister da 360 compresse - uso orale, n. 034162216/E (in base 10) 10LKK8 (in base 32).

Titolare A.I.C. Novo Nordisk A/S - Novo Allee, 2880 - Bagsvaerd Danimarca.

#### Art. 2.

La specialità medicinale NOVONORM è classificata in classe C.

#### Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

#### Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Novo Nordisk A/S - Novo Allee, 2880 - Bagsvaerd Danimarca.

Roma, 18 febbraio 1999

*Il Dirigente generale:* MARTINI

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

NovoNorm 0,5 mg compresse

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene:  
Repaglinide 0,5 mg

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse.

Le compresse di repaglinide sono bianche, rotonde, convesse e stampigliate con il logo Novo Nordisk (bue Api).

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

La repaglinide è indicata per i pazienti con diabete tipo 2 (diabete mellito non insulino-dipendente - NIDDM) la cui iperglicemia non può essere più a lungo controllata in maniera soddisfacente tramite dieta, riduzione di peso ed esercizio fisico. La repaglinide è indicata anche in combinazione con metformina nei diabetici tipo 2 che non sono controllati in maniera soddisfacente con la sola metformina.

Il trattamento deve essere iniziato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per ridurre i livelli di glicemia correlati ai pasti.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La repaglinide va somministrata prima dei pasti e va dosata individualmente al fine di ottimizzare il controllo della glicemia. Il medico curante deve controllare periodicamente la glicemia per stabilire la dose minima efficace per il singolo paziente, in aggiunta al normale automonitoraggio domiciliare della glicemia e/o della glicosuria effettuato dal paziente stesso. Per controllare la risposta terapeutica possono essere utilizzati anche i livelli di emoglobina glicosilata. E' necessario effettuare il controllo periodico della glicemia per individuare i casi nei quali non sia stata raggiunta una adeguata riduzione dei livelli glicemici nonostante la somministrazione di dosi massimali di farmaco (fallimento primario); e per individuare i casi nei quali si ha una perdita della capacità di controllare adeguatamente la glicemia dopo che un primo periodo in cui il farmaco è stato efficace (fallimento secondario).

La somministrazione di repaglinide per un breve periodo può essere sufficiente in caso di perdita transitoria del controllo della glicemia nei diabetici Tipo 2 normalmente ben compensati con la sola dieta.

La repaglinide deve essere assunta subito prima dei pasti principali (cioè somministrazione preprandiale).

**Dose iniziale**

Il dosaggio deve essere determinato dal medico curante in base al fabbisogno del paziente.

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 mg.

Tra le fasi di aggiustamento della dose devono trascorrere da una a due settimane circa (in base alla risposta glicemica).

Se i pazienti sono trasferiti da un altro ipoglicemizzante orale, la dose iniziale consigliata è 1 mg.

**Mantenimento**

La massima dose singola consigliata è di 4 mg, assunta ai pasti principali.

La massima dose giornaliera totale non deve superare i 16 mg.

**Gruppi specifici di pazienti**

La repaglinide è escreta principalmente per via biliare e quindi non è sensibile alle malattie renali.

Solo l'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica del prodotto è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Poiché la sensibilità all'insulina è aumentata nei diabetici con insufficienza renale, è opportuno porre attenzione nell'aggiustare la dose in questi pazienti.

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con più di 75 anni o in soggetti con insufficienza epatica. Consultare la sezione 4.4).

Nei pazienti debilitati o malnutriti la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative ed è richiesto un attento aggiustamento della dose allo scopo di evitare reazioni ipoglicemiche.

**Pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali**

I pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali possono passare direttamente al trattamento con la repaglinide, sebbene non esista un'esatta relazione di dosaggio tra NovoNorm e gli altri ipoglicemizzanti. La massima dose iniziale consigliata per i pazienti che passano al trattamento con la repaglinide è di 1 mg da assumere subito prima dei pasti principali.

La repaglinide può essere somministrata in associazione con la metformina quando la glicemia non è sufficientemente controllata con la sola metformina. In questo caso, il dosaggio della metformina va lasciato invariato e contemporaneamente si somministra la repaglinide. La dose iniziale della repaglinide è di 0,5 mg prima dei pasti principali; l'aggiustamento della posologia deve essere stabilito sulla base della risposta glicemica come per la monoterapia.

**4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota alla repaglinide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di NovoNorm
- Diabete di tipo 1 (diabete mellito insulino-dipendente), peptide C negativo
- Chetoacidosi diabetica, con o senza coma
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Bambini di età inferiore ai 12 anni
- Gravi disfunzioni renali o epatiche
- Terapie concomitanti con farmaci che inibiscono o inducono il CYP3A4 (vedere sezione 4.5)

**4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego****Generali**

La repaglinide deve essere prescritta solo in caso che, nonostante adeguati tentativi di dieta, attività fisica e riduzione di peso, persistano cattivo controllo glicemico e sintomi di diabete.

La repaglinide, come gli altri secretagoghi dell'insulina può causare ipoglicemia.

Con il passare del tempo in molti pazienti la capacità di ridurre la glicemia da parte di un ipoglicemizzante orale diminuisce. Questo evento può dipendere da un aggravamento del diabete o da una ridotta capacità di risposta al farmaco. Questa situazione, conosciuta come fallimento secondario, va distinta dal fallimento primario nel quale il farmaco è inefficace sin dall'inizio. Prima di classificare un paziente come soggetto in fallimento secondario bisogna aggiustare la dose e valutare l'aderenza alla dieta e all'esercizio fisico.

La repaglinide agisce attraverso uno specifico sito di legame con un'azione breve sulle cellule beta. Non sono stati effettuati studi clinici sull'uso della repaglinide in caso di fallimento secondario ai secretagoghi dell'insulina.

Non sono stati effettuati studi clinici sulla combinazione con altri secretagoghi dell'insulinae con l'acarbose.

Non è stato effettuato alcuno studio di combinazione con insulina o tiazolidinedioni

Il trattamento combinato con metformina è associato ad un aumentato rischio di ipoglicemia.

Quando un paziente stabilizzato con un qualsiasi ipoglicemizzante orale va incontro a stress quali febbre, traumi, infezioni o interventi chirurgici, si può verificare una perdita del controllo glicemico. In tali casi, può essere necessario sospendere la repaglinide e trattare transitoriamente il paziente con insulina.

#### **Gruppi specifici di pazienti**

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con alterata funzione epatica. Non sono stati effettuati studi clinici in bambini e in adolescenti con meno di 18 anni o in soggetti con più di 75 anni. Pertanto, il trattamento non è raccomandato in questi gruppi di pazienti.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere**

Numerosi farmaci sono noti influenzare il metabolismo del glucosio, perciò il medico deve tener conto di possibili interazioni:

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere aumentato dalle seguenti sostanze: gli inibitori delle monoamino ossidasi, i beta-bloccanti non selettivi, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, i FANS, l'octeotride, l'alcool e gli steroidi anabolizzanti.

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere ridotto dalle seguenti sostanze: contraccettivi orali, tiazidi, corticosteroidi, danazolo, ormoni tiroidei e simpaticomimetici.

Quando questi farmaci sono aggiunti o eliminati dalla terapia di un paziente trattato con la repaglinide è necessario controllare attentamente il paziente per verificare eventuali modifiche del controllo glicemico.

La repaglinide non ha determinato effetti clinici di rilievo sulle proprietà farmacocinetiche della digossina, della teofillina o della warfarina allo stadio stazionario, quando somministrata a volontari sani. Quindi in caso di somministrazione concomitante della repaglinide con questi farmaci, non è necessario eseguire aggiustamenti del dosaggio.

La somministrazione concomitante di cimetidina con un dosaggio multiplo di repaglinide non ha alterato in modo significativo l'assorbimento e la distribuzione della repaglinide e non sono state osservate variazioni della sintomatologia ipoglicemica.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.mentre L'alcool può intensificare e prolungare l'effetto ipoglicemizzante della repaglinide.

Gli studi *in vitro* indicano che la repaglinide è metabolizzata principalmente dal CYP3A4. Sebbene non siano stati effettuati studi *in vivo*, è da attendersi che gli inibitori del CYP3A4, come il chetoconazolo, l'itraconazolo, l'eritromicina, il fluconazolo ed il mibefradil, possano determinare un aumento dei livelli plasmatici di repaglinide. Le sostanze che inducono il CYP3A4, come la rifampicina o la fenitoina possono determinare la riduzione dei livelli plasmatici della repaglinide. Dal momento che l'entità degli effetti di stimolo o di inibizione non sono conosciuti, l'assunzione contemporanea con questi farmaci è controindicata.

Deve essere presa in considerazione una potenziale interazione quando la repaglinide è usata con altri farmaci anch'essi secreti soprattutto attraverso la bile.

#### **4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento**

Non vi sono studi con repaglinide durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto non può essere definita la sicurezza in gravidanza. Sino ad oggi la repaglinide non ha mostrato effetti teratogeni negli animali da esperimento. In ratti esposti ad alte dosi durante l'ultimo periodo della gravidanza e durante l'allattamento è stata osservata embriotossicità, anomalo sviluppo degli arti nei feti e nei neonati in allattamento. La repaglinide è stata rilevata nel latte degli animali da esperimento. Per tale ragione la repaglinide deve essere evitata durante la gravidanza e non deve essere usata durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine**

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre guidano. Questo è particolarmente importante in coloro che hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze la guida deve essere sconsigliata.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Sulla base dell'esperienza con la repaglinide e con altri ipoglicemizzanti, sono stati osservati i seguenti effetti collaterali:

##### **Ipoglicemia**

Come con gli altri ipoglicemizzanti, dopo la somministrazione con la repaglinide sono state rilevate reazioni ipoglicemiche. Queste reazioni sono per la maggior parte lievi e facilmente trattabili con carboidrati. Nei casi più gravi invece può essere necessario somministrare glucosio per infusione. L'insorgenza di queste reazioni dipende, come in ogni terapia per il diabete, da fattori individuali come le abitudini alimentari, il dosaggio del farmaco, l'attività fisica e situazioni di stress (vedere anche la sezione 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).

##### **Disturbi della vista**

Si è osservato che le variazioni dei livelli di glicemia possono provocare disturbi transitori della vista, specialmente all'inizio del trattamento. Questi disturbi sono stati riportati solo in rarissimi casi dopo l'inizio del trattamento con la repaglinide e in corso di sperimentazioni cliniche non hanno mai richiesto interruzione del trattamento col farmaco.

##### **Effetti gastrointestinali**

Durante le sperimentazioni cliniche sono stati riportati disturbi gastrointestinali come dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e costipazione. L'entità e la gravità di questi sintomi non è stata diversa da quella rilevata con gli altri secretagoghi orali dell'insulina.

##### **Enzimi epatici**

Durante il trattamento con la repaglinide sono stati riportati casi isolati di aumento degli enzimi epatici, per la maggior parte lievi e transitori e solo pochissimi pazienti sono stati costretti ad interrompere la terapia.

##### **Allergia**

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità cutanea come prurito, irritazione cutanea e orticaria. Non c'è tuttavia motivo di sospettare un'allergenicità crociata con i farmaci a base di sulfaniluree a causa della diversità della struttura chimica.

#### 4.9 Sovradosaggio

La repaglinide è stata somministrata con aumenti settimanali della dose da 4 a 20 mg quattro volte al dì per un periodo di 6 settimane. Non sono emersi dati di rilievo riguardanti la sicurezza del farmaco. Poiché in questo studio si è evitata l'insorgenza di ipoglicemia con aumento dell'apporto calorico, un relativo sovradosaggio può causare un'eccessiva riduzione glicemica con conseguente sviluppo di sintomi ipoglicemici (vertigini, sudorazione, tremori, cefalea, ecc.). In questi casi, si raccomanda di prendere le opportune misure d'intervento per correggere la riduzione della glicemia (carboidrati per via orale). L'ipoglicemia più grave associata a convulsioni, perdita di coscienza o coma deve essere trattata con glucosio e.v.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Carbamoilmetil derivato dell'acido benzoico  
(codice ATC: A 10 B H01)

La repaglinide è un nuovo secretagogo orale a breve durata d'azione. La repaglinide riduce rapidamente i livelli di glicemia stimolando la secrezione di insulina da parte del pancreas, un effetto che dipende dal funzionamento delle cellule beta delle isole pancreatiche.

La repaglinide chiude i canali ATP potassio-dipendenti della membrana delle cellule beta attraverso una proteina bersaglio diversa da quella di altri secretagoghi. Questa azione depolarizza le cellule beta e provoca l'apertura dei canali del calcio. Il risultante aumento del flusso di calcio stimola la secrezione delle cellule beta.

Nei pazienti con diabete tipo 2, la secrezione insulinica in risposta ai pasti si verifica entro 30 minuti dalla somministrazione orale della repaglinide. Questa azione provoca la riduzione della glicemia durante tutto il periodo influenzato dai pasti. L'aumento dei livelli di insulina non perdura oltre la durata del pasto. I livelli plasmatici della repaglinide diminuiscono rapidamente, facendo riscontrare basse concentrazioni del farmaco 4 ore dopo la somministrazione nel plasma dei diabetici tipo 2.

Nei pazienti con diabete tipo 2, è stata rilevata una riduzione dose-dipendente della glicemia con dosi di repaglinide da 0,5 a 4 mg.

I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione ottimale della repaglinide va effettuata in relazione ai pasti principali (somministrazione pre-prandiale).

Normalmente la repaglinide va assunta 15 minuti prima del pasto, ma il momento dell'assunzione può oscillare da subito prima a 30 minuti prima del pasto.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La repaglinide è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, provocando un altrettanto rapido aumento della concentrazione plasmatica del farmaco. Il picco plasmatico si verifica entro un'ora dalla somministrazione. Dopo aver raggiunto il picco massimo, il livello plasmatico diminuisce rapidamente e la repaglinide è eliminata in 4-6 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa un'ora.

La repaglinide è caratterizzata da una biodisponibilità media assoluta del 63% (CV 11%), da un basso volume di distribuzione, 30 L (compatibile con la distribuzione dentro i fluidi intercellulari) e da una rapida eliminazione ematica.

Negli studi clinici è stata trovata un'elevata variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche della repaglinide (60%). La variabilità intraindividuale è bassa o moderata (35%) poiché la posologia della repaglinide deve essere aggiustata sulla base della risposta clinica, l'efficacia non è influenzata da variabilità interindividuali.

La somministrazione di repaglinide determina una concentrazione plasmatica più elevata nei pazienti con insufficienza epatica o renale e nei diabetici tipo 2. L'area sotto la curva (AUC: media  $\pm$  SD) dopo la somministrazione di una dose singola di 2 mg (4 mg nei pazienti con insufficienza epatica) era di 31,4 ng/ml/ora ( $\pm$  28,3) nei volontari sani, 75,2 ng/ml/ora ( $\pm$  67,7) nei pazienti con insufficienza renale, 304,9 ng/ml/ora ( $\pm$  228,0) nei pazienti con insufficienza epatica e 117,9 ng/ml/ora ( $\pm$  13,8) nei diabetici tipo 2 anziani.

Nell'uomo la repaglinide ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (superiore al 98%).

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica della repaglinide quando questa veniva somministrata 0,15 o 30 minuti prima di un pasto o in condizioni di digiuno.

La repaglinide è quasi completamente metabolizzata a livello epatico e nessuno dei metaboliti finora testati ha determinato effetti ipoglicemizzanti di rilevanza clinica.

La repaglinide e i suoi metaboliti sono escreti primariamente per via biliare. Una piccolissima frazione (meno dell'8%) della dose somministrata compare nelle urine, soprattutto come metaboliti. Meno dell'1% dei metaboliti è presente nelle feci.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenzialità carcinogenetica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina (E460)  
Fosfato di calcio monoidrogenato, anidro  
Amido di mais  
Amberlite (Polacrilin potassio)  
Povidone Glicerolo 85%  
Magnesio stearato  
Meglumina  
Poloxamer

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna conosciuta.

### **6.3 Periodo di validità**

Due anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare nella confezione originale e tenere il contenitore accuratamente chiuso.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Il contenitore per compresse consiste in una bottiglia (polietilene bianco ad alta densità) con un tappo a vite bianco (in polipropilene), contenente 100, 500 o 1000 compresse. La confezione in blister (alluminio/alluminio) contiene rispettivamente 30, 90, 120 e 360 compresse.



**6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)**

Non pertinenti

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S  
DK-2880 Bagsværd  
Danimarca

**8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI**

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoNorm 1 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:  
Repaglinide 1 mg

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse di repaglinide sono gialle, rotonde, convesse e stampigliate con il logo Novo Nordisk (bue Api).

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

La repaglinide è indicata per i pazienti con diabete tipo 2 (diabete mellito non insulino-dipendente - NIDDM) la cui iperglicemia non può essere più a lungo controllata in maniera soddisfacente tramite dieta, riduzione di peso ed esercizio fisico. La repaglinide è indicata anche in combinazione con metformina nei diabetici tipo 2 che non sono controllati in maniera soddisfacente con la sola metformina.

Il trattamento deve essere iniziato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per ridurre i livelli di glicemia correlati ai pasti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La repaglinide va somministrata prima dei pasti e va dosata individualmente al fine di ottimizzare il controllo della glicemia. Il medico curante deve controllare periodicamente la glicemia per stabilire la dose minima efficace per il singolo paziente, in aggiunta al normale automonitoraggio domiciliare della glicemia e/o della glicosuria effettuato dal paziente stesso. Per controllare la risposta terapeutica possono essere utilizzati anche i livelli di emoglobina glicosilata. E' necessario effettuare il controllo periodico della glicemia per individuare i casi nei quali non sia stata raggiunta una adeguata riduzione dei livelli glicemicinonostante la somministrazione di dosi massimali di farmaco (fallimento primario); e per individuare i casi nei quali si ha una perdita della capacità di controllare adeguatamente la glicemiadopo che un primo periodo in cui il farmaco è stato efficace (fallimento secondario).

La somministrazione di repaglinide per un breve periodo può essere sufficiente in caso di perdita transitoria del controllo della glicemia nei diabetici Tipo 2 normalmente ben compensati con la sola dieta.

La repaglinide deve essere assunta subito prima dei pasti principali (cioè somministrazione preprandiale).

#### Dose iniziale

Il dosaggio deve essere determinato dal medico curante in base al fabbisogno del paziente.

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 mg.

Tra le fasi di aggiustamento della dose devono trascorrere da una a due settimane circa (in base alla risposta glicemica).

Se i pazienti sono trasferiti da un altro ipoglicemizante orale, la dose iniziale consigliata è 1 mg.

**Mantenimento**

La massima dose singola consigliata è di 4 mg, assunta ai pasti principali.

La massima dose giornaliera totale non deve superare i 16 mg.

**Gruppi specifici di pazienti**

La repaglinide è escreta principalmente per via biliare e quindi non è sensibile alle malattie renali.

Solo l'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica del prodotto è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Poiché la sensibilità all'insulina è aumentata nei diabetici con insufficienza renale, è opportuno porre attenzione nell'aggiustare la dose in questi pazienti.

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con più di 75 anni o in soggetti con insufficienza epatica. Consultare la sezione 4.4).

Nei pazienti debilitati o malnutriti, la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative ed è richiesto un attento aggiustamento della dose allo scopo di evitare reazioni ipoglicemiche.

**Pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali**

I pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali possono passare direttamente al trattamento con la repaglinide, sebbene non esista un'esatta relazione di dosaggio tra NovoNorm e gli altri ipoglicemizzanti. La massima dose iniziale consigliata per i pazienti che passano al trattamento con la repaglinide è di 1 mg da assumere subito prima dei pasti principali.

La repaglinide può essere somministrata in associazione con la metformina quando la glicemia non è sufficientemente controllata con la sola metformina. In questo caso, il dosaggio della metformina va lasciato invariato e contemporaneamente si somministra la repaglinide. La dose iniziale della repaglinide è di 0,5 mg prima dei pasti principali; l'aggiustamento della posologia deve essere stabilito sulla base della risposta glicemica come per la monoterapia.

**4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota alla repaglinide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di NovoNorm
- Diabete di tipo 1 (diabete mellito insulino-dipendente), peptide C negativo
- Chetoacidosi diabetica, con o senza coma
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Bambini di età inferiore ai 12 anni
- Gravi disfunzioni renali o epatiche
- Terapie concomitanti con farmaci che inibiscono o inducono il CYP3A4 (vedere sezione 4.5)

**4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego****Generali**

La repaglinide deve essere prescritta solo in caso che, nonostante adeguati tentativi di dieta, attività fisica e riduzione di peso, persistano cattivo controllo glicemico e sintomi di diabete.

La repaglinide, come gli altri secretagoghi dell'insulina può causare ipoglicemia.

Con il passare del tempo in molti pazienti la capacità di ridurre la glicemia da parte di un ipoglicemizzante orale diminuisce. Questo evento può dipendere da un aggravamento del diabete o da una ridotta capacità di risposta al farmaco. Questa situazione, conosciuta come fallimento secondario, va distinta dal fallimento primario nel quale il farmaco è inefficace sin dall'inizio. Prima di classificare un paziente come soggetto in fallimento secondario bisogna aggiustare la dose e valutare l'aderenza alla dieta e all'esercizio fisico.

La repaglinide agisce attraverso uno specifico sito di legame con un'azione breve sulle cellule beta. Non sono stati effettuati studi clinici sull'uso della repaglinide in caso di fallimento secondario ai secretagoghi dell'insulina.

Non sono stati effettuati studi clinici sulla combinazione con altri secretagoghi dell'insulinae con l'acarbose.

Non è stato effettuato alcuno studio di combinazione con insulina o tiazolidinedioni

Il trattamento combinato con metformina è associato ad un aumentato rischio di ipoglicemia.

Quando un paziente stabilizzato con un qualsiasi ipoglicemizzante orale va incontro a stress quali febbre, traumi, infezioni o interventi chirurgici, si può verificare una perdita del controllo glicemico. In tali casi, può essere necessario sospendere la repaglinide e trattare transitoriamente il paziente con insulina.

#### **Gruppi specifici di pazienti**

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con alterata funzione epatica. Non sono stati effettuati studi clinici in bambini e in adolescenti con meno di 18 anni o in soggetti con più di 75 anni. Pertanto, il trattamento non è raccomandato in questi gruppi di pazienti.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere**

Numerosi farmaci sono noti influenzare il metabolismo del glucosio, perciò il medico deve tener conto di possibili interazioni:

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere aumentato dalle seguenti sostanze: gli inibitori delle monoamino ossidasi, i beta-bloccanti non selettivi, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, i FANS, l'octeotride, l'alcool e gli steroidi anabolizzanti.

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere ridotto dalle seguenti sostanze: contraccettivi orali, tiazidi, corticosteroidi, danazolo, ormoni tiroidei e simpaticomimetici.

Quando questi farmaci sono aggiunti o eliminati dalla terapia di un paziente trattato con la repaglinide è necessario controllare attentamente il paziente per verificare eventuali modifiche del controllo glicemico.

La repaglinide non ha determinato effetti clinici di rilievo sulle proprietà farmacocinetiche della digossina, della teofillina o della warfarina allo stadio stazionario, quando somministrata a volontari sani. Quindi in caso di somministrazione concomitante della repaglinide con questi farmaci, non è necessario eseguire aggiustamenti del dosaggio.

La somministrazione concomitante di cimetidina con un dosaggio multiplo di repaglinide non ha alterato in modo significativo l'assorbimento e la distribuzione della repaglinide e non sono state osservate variazioni della sintomatologia ipoglicemica.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.mentre L'alcool può intensificare e prolungare l'effetto ipoglicemizzante della repaglinide.

Gli studi *in vitro* indicano che la repaglinide è metabolizzata principalmente dal CYP3A4. Sebbene non siano stati effettuati studi *in vivo*, è da attendersi che gli inibitori del CYP3A4, come il chetoconazolo, l'itraconazolo, l'eritromicina, il fluconazolo ed il mibefradil, possano determinare un aumento dei livelli plasmatici di repaglinide. Le sostanze che inducono il CYP3A4, come la rifampicina o la fenitoina possono determinare la riduzione dei livelli plasmatici della repaglinide. Dal momento che l'entità degli effetti di stimolo o di inibizione non sono conosciuti, l'assunzione contemporanea con questi farmaci è controindicata.

Deve essere presa in considerazione una potenziale interazione quando la repaglinide è usata con altri farmaci anch'essi secreti soprattutto attraverso la bile.

#### **4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento**

Non vi sono studi con repaglinide durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto non può essere definita la sicurezza in gravidanza. Sino ad oggi la repaglinide non ha mostrato effetti teratogeni negli animali da esperimento. In ratti esposti ad alte dosi durante l'ultimo periodo della gravidanza e durante l'allattamento è stata osservata embriotossicità, anomalo sviluppo degli arti nei feti e nei neonati in allattamento. La repaglinide è stata rilevata nel latte degli animali da esperimento. Per tale ragione la repaglinide deve essere evitata durante la gravidanza e non deve essere usata durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine**

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre guidano. Questo è particolarmente importante in coloro che hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze la guida deve essere sconsigliata.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Sulla base dell'esperienza con la repaglinide e con altri ipoglicemizzanti, sono stati osservati i seguenti effetti collaterali:

##### **Ipoglicemia**

Come con gli altri ipoglicemizzanti, dopo la somministrazione con la repaglinide sono state rilevate reazioni ipoglicemiche. Queste reazioni sono per la maggior parte lievi e facilmente trattabili con carboidrati. Nei casi più gravi invece può essere necessario somministrare glucosio per infusione. L'insorgenza di queste reazioni dipende, come in ogni terapia per il diabete, da fattori individuali come le abitudini alimentari, il dosaggio del farmaco, l'attività fisica e situazioni di stress (vedere anche la sezione 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).

##### **Disturbi della vista**

Si è osservato che le variazioni dei livelli di glicemia possono provocare disturbi transitori della vista, specialmente all'inizio del trattamento. Questi disturbi sono stati riportati solo in rarissimi casi dopo l'inizio del trattamento con la repaglinide e in corso di sperimentazioni cliniche non hanno mai richiesto interruzione del trattamento col farmaco.

##### **Effetti gastrointestinali**

Durante le sperimentazioni cliniche sono stati riportati disturbi gastrointestinali come dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e costipazione. L'entità e la gravità di questi sintomi non è stata diversa da quella rilevata con gli altri secretagoghi orali dell'insulina.

##### **Enzimi epatici**

Durante il trattamento con la repaglinide sono stati riportati casi isolati di aumento degli enzimi epatici, per la maggior parte lievi e transitori e solo pochissimi pazienti sono stati costretti ad interrompere la terapia.

##### **Allergia**

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità cutanea come prurito, irritazione cutanea e orticaria. Non c'è tuttavia motivo di sospettare un'allergenicità crociata con i farmaci a base di sulfaniluree a causa della diversità della struttura chimica.

#### 4.9 Sovradosaggio

La repaglinide è stata somministrata con aumenti settimanali della dose da 4 a 20 mg quattro volte al dì per un periodo di 6 settimane. Non sono emersi dati di rilievo riguardanti la sicurezza del farmaco. Poiché in questo studio si è evitata l'insorgenza di ipoglicemia con aumento dell'apporto calorico, un relativo sovradosaggio può causare un'eccessiva riduzione glicemica con conseguente sviluppo di sintomi ipoglicemici (vertigini, sudorazione, tremori, cefalea, ecc.). In questi casi, si raccomanda di prendere le opportune misure d'intervento per correggere la riduzione della glicemia (carboidrati per via orale). L'ipoglicemia più grave associata a convulsioni, perdita di coscienza o coma deve essere trattata con glucosio e.v.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Carbamoilmetil derivato dell'acido benzoico  
(codice ATC: A 10 B H01)

La repaglinide è un nuovo secretagogo orale a breve durata d'azione. La repaglinide riduce rapidamente i livelli di glicemia stimolando la secrezione di insulina da parte del pancreas, un effetto che dipende dal funzionamento delle cellule beta delle isole pancreatiche.

La repaglinide chiude i canali ATP potassio-dipendenti della membrana delle cellule beta attraverso una proteina bersaglio diversa da quella di altri secretagoghi. Questa azione depolarizza le cellule beta e provoca l'apertura dei canali del calcio. Il risultante aumento del flusso di calcio stimola la secrezione delle cellule beta.

Nei pazienti con diabete tipo 2, la secrezione insulinica in risposta ai pasti si verifica entro 30 minuti dalla somministrazione orale della repaglinide. Questa azione provoca la riduzione della glicemia durante tutto il periodo influenzato dai pasti. L'aumento dei livelli di insulina non perdura oltre la durata del pasto. I livelli plasmatici della repaglinide diminuiscono rapidamente, facendo riscontrare basse concentrazioni del farmaco 4 ore dopo la somministrazione nel plasma dei diabetici tipo 2.

Nei pazienti con diabete tipo 2, è stata rilevata una riduzione dose-dipendente della glicemia con dosi di repaglinide da 0,5 a 4 mg.

I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione ottimale della repaglinide va effettuata in relazione ai pasti principali (somministrazione pre-prandiale).

Normalmente la repaglinide va assunta 15 minuti prima del pasto, ma il momento dell'assunzione può oscillare da subito prima a 30 minuti prima del pasto.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La repaglinide è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, provocando un altrettanto rapido aumento della concentrazione plasmatica del farmaco. Il picco plasmatico si verifica entro un'ora dalla somministrazione. Dopo aver raggiunto il picco massimo, il livello plasmatico diminuisce rapidamente e la repaglinide è eliminata in 4-6 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa un'ora.

La repaglinide è caratterizzata da una biodisponibilità media assoluta del 63% (CV 11%), da un basso volume di distribuzione, 30 L (compatibile con la distribuzione dentro i fluidi intercellulari) e da una rapida eliminazione ematica.

Negli studi clinici è stata trovata un'elevata variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche della repaglinide (60%). La variabilità intraindividuale è bassa o moderata (35%) poiché la posologia della repaglinide deve essere aggiustata sulla base della risposta clinica, l'efficacia non è influenzata da variabilità interindividuali.

La somministrazione di repaglinide determina una concentrazione plasmatica più elevata nei pazienti con insufficienza epatica o renale e nei diabetici tipo 2. L'area sotto la curva (AUC: media  $\pm$  SD) dopo la somministrazione di una dose singola di 2 mg (4 mg nei pazienti con insufficienza epatica) era di 31,4 ng/ml/ora ( $\pm$  28,3) nei volontari sani, 75,2 ng/ml/ora ( $\pm$  67,7) nei pazienti con insufficienza renale, 304,9 ng/ml/ora ( $\pm$  228,0) nei pazienti con insufficienza epatica e 117,9 ng/ml/ora ( $\pm$  13,8) nei diabetici tipo 2 anziani.

Nell'uomo la repaglinide ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (superiore al 98%).

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica della repaglinide quando questa veniva somministrata 0,15 o 30 minuti prima di un pasto o in condizioni di digiuno.

La repaglinide è quasi completamente metabolizzata a livello epatico e nessuno dei metaboliti finora testati ha determinato effetti ipoglicemizzanti di rilevanza clinica.

La repaglinide e i suoi metaboliti sono escreti primariamente per via biliare. Una piccolissima frazione (meno dell'8%) della dose somministrata compare nelle urine, soprattutto come metaboliti. Meno dell'1% dei metaboliti è presente nelle feci.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenzialità carcinogenetica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina (E460)  
Fosfato di calcio monoidrogenato, anidro  
Amido di mais  
Amberlite (Polacrilin potassio)  
Povidone Glicerolo 85%  
Magnesio stearato  
Meglumina  
Poloxamer  
Ferri oxid (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna conosciuta.

### **6.3 Periodo di validità**

Due anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare nella confezione originale e tenere il contenitore accuratamente chiuso.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Il contenitore per compresse consiste in una bottiglia (polietilene bianco ad alta densità) con un tappo a vite bianco (in polipropilene), contenente 100, 500 o 1000 compresse. La confezione in blister (alluminio/alluminio) contiene rispettivamente 30, 90, 120 e 360 compresse.

**6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)**

Non pertinenti

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S  
DK-2880 Bagsværd  
Danimarca

**8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI**

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoNorm 2 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Repaglinide 2 mg

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse di repaglinide sono rosse, rotonde, convesse e stampigliate con il logo Novo Nordisk (bue Api).

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

La repaglinide è indicata per i pazienti con diabete tipo 2 (diabete mellito non insulino-dipendente - NIDDM) la cui iperglicemia non può essere più a lungo controllata in maniera soddisfacente tramite dieta, riduzione di peso ed esercizio fisico. La repaglinide è indicata anche in combinazione con metformina nei diabetici tipo 2 che non sono controllati in maniera soddisfacente con la sola metformina.

Il trattamento deve essere iniziato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per ridurre i livelli di glicemia correlati ai pasti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La repaglinide va somministrata prima dei pasti e va dosata individualmente al fine di ottimizzare il controllo della glicemia. Il medico curante deve controllare periodicamente la glicemia per stabilire la dose minima efficace per il singolo paziente, in aggiunta al normale automonitoraggio domiciliare della glicemia e/o della glicosuria effettuato dal paziente stesso. Per controllare la risposta terapeutica possono essere utilizzati anche i livelli di emoglobina glicosilata. E' necessario effettuare il controllo periodico della glicemia per individuare i casi nei quali non sia stata raggiunta una adeguata riduzione dei livelli glicemicinonostante la somministrazione di dosi massimali di farmaco (fallimento primario); e per individuare i casi nei quali si ha una perdita della capacità di controllare adeguatamente la glicemiadopo che un primo periodo in cui il farmaco è stato efficace (fallimento secondario).

La somministrazione di repaglinide per un breve periodo può essere sufficiente in caso di perdita transitoria del controllo della glicemia nei diabetici Tipo 2 normalmente ben compensati con la sola dieta.

La repaglinide deve essere assunta subito prima dei pasti principali (cioè somministrazione preprandiale).

#### Dose iniziale

Il dosaggio deve essere determinato dal medico curante in base al fabbisogno del paziente.

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 mg.

Tra le fasi di aggiustamento della dose devono trascorrere da una a due settimane circa (in base alla risposta glicemica).

Se i pazienti sono trasferiti da un altro ipoglicemizante orale, la dose iniziale consigliata è 1 mg.

**Mantenimento.**

La massima dose singola consigliata è di 4 mg, assunta ai pasti principali.

La massima dose giornaliera totale non deve superare i 16 mg.

**Gruppi specifici di pazienti**

La repaglinide è escreta principalmente per via biliare e quindi non è sensibile alle malattie renali.

Solo l'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica del prodotto è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Poiché la sensibilità all'insulina è aumentata nei diabetici con insufficienza renale, è opportuno porre attenzione nell'aggiustare la dose in questi pazienti.

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con più di 75 anni o in soggetti con insufficienza epatica. Consultare la sezione 4.4).

Nei pazienti debilitati o malnutriti, la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative ed è richiesto un attento aggiustamento della dose allo scopo di evitare reazioni ipoglicemiche.

**Pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali**

I pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali possono passare direttamente al trattamento con la repaglinide, sebbene non esista un'esatta relazione di dosaggio tra NovoNorm e gli altri ipoglicemizzanti. La massima dose iniziale consigliata per i pazienti che passano al trattamento con la repaglinide è di 1 mg da assumere subito prima dei pasti principali.

La repaglinide può essere somministrata in associazione con la metformina quando la glicemia non è sufficientemente controllata con la sola metformina. In questo caso, il dosaggio della metformina va lasciato invariato e contemporaneamente si somministra la repaglinide. La dose iniziale della repaglinide è di 0,5 mg prima dei pasti principali; l'aggiustamento della posologia deve essere stabilito sulla base della risposta glicemica come per la monoterapia.

**4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità nota alla repaglinide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di NovoNorm
- Diabete di tipo 1 (diabete mellito insulinoindipendente), peptide C negativo
- Chetoacidosi diabetica, con o senza coma
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Bambini di età inferiore ai 12 anni
- Gravi disfunzioni renali o epatiche
- Terapie concomitanti con farmaci che inibiscono o inducono il CYP3A4 (vedere sezione 4.5)

**4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego****Generali**

La repaglinide deve essere prescritta solo in caso che, nonostante adeguati tentativi di dieta, attività fisica e riduzione di peso, persistano cattivo controllo glicemico e sintomi di diabete.

La repaglinide, come gli altri secretagoghi dell'insulina può causare ipoglicemia.

Con il passare del tempo in molti pazienti la capacità di ridurre la glicemia da parte di un ipoglicemizzante orale diminuisce. Questo evento può dipendere da un aggravamento del diabete o da una ridotta capacità di risposta al farmaco. Questa situazione, conosciuta come fallimento secondario, va distinta dal fallimento primario nel quale il farmaco è inefficace sin dall'inizio. Prima di classificare un paziente come soggetto in fallimento secondario bisogna aggiustare la dose e valutare l'aderenza alla dieta e all'esercizio fisico.

La repaglinide agisce attraverso uno specifico sito di legame con un'azione breve sulle cellule beta. Non sono stati effettuati studi clinici sull'uso della repaglinide in caso di fallimento secondario ai secretagoghi dell'insulina.

Non sono stati effettuati studi clinici sulla combinazione con altri secretagoghi dell'insulinae con l'acarbose.

Non è stato effettuato alcuno studio di combinazione con insulina o tiazolidinedioni

Il trattamento combinato con metformina è associato ad un aumentato rischio di ipoglicemia.

Quando un paziente stabilizzato con un qualsiasi ipoglicemizzante orale va incontro a stress quali febbre, traumi, infezioni o interventi chirurgici, si può verificare una perdita del controllo glicemico. In tali casi, può essere necessario sospendere la repaglinide e trattare transitoriamente il paziente con insulina.

#### **Gruppi specifici di pazienti**

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con alterata funzione epatica. Non sono stati effettuati studi clinici in bambini e in adolescenti con meno di 18 anni o in soggetti con più di 75 anni. Pertanto, il trattamento non è raccomandato in questi gruppi di pazienti.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere**

Numerosi farmaci sono noti influenzare il metabolismo del glucosio, perciò il medico deve tener conto di possibili interazioni:

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere aumentato dalle seguenti sostanze: gli inibitori delle monoamino ossidasi, i beta-bloccanti non selettivi, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, i FANS, l'octeotride, l'alcool e gli steroidi anabolizzanti.

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere ridotto dalle seguenti sostanze: contraccettivi orali, tiazidi, corticosteroidi, danazolo, ormoni tiroidei e simpaticomimetici.

Quando questi farmaci sono aggiunti o eliminati dalla terapia di un paziente trattato con la repaglinide è necessario controllare attentamente il paziente per verificare eventuali modifiche del controllo glicemico.

La repaglinide non ha determinato effetti clinici di rilievo sulle proprietà farmacocinetiche della digossina, della teofillina o della warfarina allo stadio stazionario, quando somministrata a volontari sani. Quindi in caso di somministrazione concomitante della repaglinide con questi farmaci, non è necessario eseguire aggiustamenti del dosaggio.

La somministrazione concomitante di cimetidina con un dosaggio multiplo di repaglinide non ha alterato in modo significativo l'assorbimento e la distribuzione della repaglinide e non sono state osservate variazioni della sintomatologia ipoglicemica.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.mentre L'alcool può intensificare e prolungare l'effetto ipoglicemizzante della repaglinide.

Gli studi *in vitro* indicano che la repaglinide è metabolizzata principalmente dal CYP3A4. Sebbene non siano stati effettuati studi *in vivo*, è da attendersi che gli inibitori del CYP3A4, come il chetoconazolo, l'itraconazolo, l'eritromicina, il fluconazolo ed il mibefradil, possano determinare un aumento dei livelli plasmatici di repaglinide. Le sostanze che inducono il CYP3A4, come la rifampicina o la fenitoina possono determinare la riduzione dei livelli plasmatici della repaglinide. Dal momento che l'entità degli effetti di stimolo o di inibizione non sono conosciuti, l'assunzione contemporanea con questi farmaci è controindicata.

Deve essere presa in considerazione una potenziale interazione quando la repaglinide è usata con altri farmaci anch'essi secreti soprattutto attraverso la bile.

#### **4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento**

Non vi sono studi con repaglinide durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto non può essere definita la sicurezza in gravidanza. Sino ad oggi la repaglinide non ha mostrato effetti teratogeni negli animali da esperimento. In ratti esposti ad alte dosi durante l'ultimo periodo della gravidanza e durante l'allattamento è stata osservata embriotossicità, anomalo sviluppo degli arti nei feti e nei neonati in allattamento. La repaglinide è stata rilevata nel latte degli animali da esperimento. Per tale ragione la repaglinide deve essere evitata durante la gravidanza e non deve essere usata durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine**

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre guidano. Questo è particolarmente importante in coloro che hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze la guida deve essere sconsigliata.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Sulla base dell'esperienza con la repaglinide e con altri ipoglicemizzanti, sono stati osservati i seguenti effetti collaterali:

##### **Ipoglicemia**

Come con gli altri ipoglicemizzanti, dopo la somministrazione con la repaglinide sono state rilevate reazioni ipoglicemiche. Queste reazioni sono per la maggior parte lievi e facilmente trattabili con carboidrati. Nei casi più gravi invece può essere necessario somministrare glucosio per infusione. L'insorgenza di queste reazioni dipende, come in ogni terapia per il diabete, da fattori individuali come le abitudini alimentari, il dosaggio del farmaco, l'attività fisica e situazioni di stress (vedere anche la sezione 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).

##### **Disturbi della vista**

Si è osservato che le variazioni dei livelli di glicemia possono provocare disturbi transitori della vista, specialmente all'inizio del trattamento. Questi disturbi sono stati riportati solo in rarissimi casi dopo l'inizio del trattamento con la repaglinide e in corso di sperimentazioni cliniche non hanno mai richiesto interruzione del trattamento col farmaco.

##### **Effetti gastrointestinali**

Durante le sperimentazioni cliniche sono stati riportati disturbi gastrointestinali come dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e costipazione. L'entità e la gravità di questi sintomi non è stata diversa da quella rilevata con gli altri secretagoghi orali dell'insulina.

##### **Enzimi epatici**

Durante il trattamento con la repaglinide sono stati riportati casi isolati di aumento degli enzimi epatici, per la maggior parte lievi e transitori e solo pochissimi pazienti sono stati costretti ad interrompere la terapia.

##### **Allergia**

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità cutanea come prurito, irritazione cutanea e orticaria. Non c'è tuttavia motivo di sospettare un'allergenicità crociata con i farmaci a base di sulfaniluree a causa della diversità della struttura chimica.

#### 4.9 Sovradosaggio

La repaglinide è stata somministrata con aumenti settimanali della dose da 4 a 20 mg quattro volte al dì per un periodo di 6 settimane. Non sono emersi dati di rilievo riguardanti la sicurezza del farmaco. Poiché in questo studio si è evitata l'insorgenza di ipoglicemia con aumento dell'apporto calorico, un relativo sovradosaggio può causare un'eccessiva riduzione glicemica con conseguente sviluppo di sintomi ipoglicemici (vertigini, sudorazione, tremori, cefalea, ecc.). In questi casi, si raccomanda di prendere le opportune misure d'intervento per correggere la riduzione della glicemia (carboidrati per via orale). L'ipoglicemia più grave associata a convulsioni, perdita di coscienza o coma deve essere trattata con glucosio e.v.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Carbamilmetil derivato dell'acido benzoico  
(codice ATC: A 10 B H01)

La repaglinide è un nuovo secretagogo orale a breve durata d'azione. La repaglinide riduce rapidamente i livelli di glicemia stimolando la secrezione di insulina da parte del pancreas, un effetto che dipende dal funzionamento delle cellule beta delle isole pancreatiche.

La repaglinide chiude i canali ATP potassio-dipendenti della membrana delle cellule beta attraverso una proteina bersaglio diversa da quella di altri secretagoghi. Questa azione depolarizza le cellule beta e provoca l'apertura dei canali del calcio. Il risultante aumento del flusso di calcio stimola la secrezione delle cellule beta.

Nei pazienti con diabete tipo 2, la secrezione insulinica in risposta ai pasti si verifica entro 30 minuti dalla somministrazione orale della repaglinide. Questa azione provoca la riduzione della glicemia durante tutto il periodo influenzato dai pasti. L'aumento dei livelli di insulina non perdura oltre la durata del pasto. I livelli plasmatici della repaglinide diminuiscono rapidamente, facendo riscontrare basse concentrazioni del farmaco 4 ore dopo la somministrazione nel plasma dei diabetici tipo 2.

Nei pazienti con diabete tipo 2, è stata rilevata una riduzione dose-dipendente della glicemia con dosi di repaglinide da 0,5 a 4 mg.

I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione ottimale della repaglinide va effettuata in relazione ai pasti principali (somministrazione pre-prandiale).

Normalmente la repaglinide va assunta 15 minuti prima del pasto, ma il momento dell'assunzione può oscillare da subito prima a 30 minuti prima del pasto.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La repaglinide è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, provocando un altrettanto rapido aumento della concentrazione plasmatica del farmaco. Il picco plasmatico si verifica entro un'ora dalla somministrazione. Dopo aver raggiunto il picco massimo, il livello plasmatico diminuisce rapidamente e la repaglinide è eliminata in 4-6 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa un'ora.

La repaglinide è caratterizzata da una biodisponibilità media assoluta del 63% (CV 11%), da un basso volume di distribuzione, 30 L (compatibile con la distribuzione dentro i fluidi intercellulari) e da una rapida eliminazione ematica.

Negli studi clinici è stata trovata un'elevata variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche della repaglinide (60%). La variabilità intraindividuale è bassa o moderata (35%) poiché la posologia della repaglinide deve essere aggiustata sulla base della risposta clinica, l'efficacia non è influenzata da variabilità interindividuali.

La somministrazione di repaglinide determina una concentrazione plasmatica più elevata nei pazienti con insufficienza epatica o renale e nei diabetici tipo 2. L'area sotto la curva (AUC: media  $\pm$  SD) dopo la somministrazione di una dose singola di 2 mg (4 mg nei pazienti con insufficienza epatica) era di 31,4 ng/ml/ora ( $\pm$  28,3) nei volontari sani, 75,2 ng/ml/ora ( $\pm$  67,7) nei pazienti con insufficienza renale, 304,9 ng/ml/ora ( $\pm$  228,0) nei pazienti con insufficienza epatica e 117,9 ng/ml/ora ( $\pm$  13,8) nei diabetici tipo 2 anziani.

Nell'uomo la repaglinide ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (superiore al 98%).

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica della repaglinide quando questa veniva somministrata 0,15 o 30 minuti prima di un pasto o in condizioni di digiuno.

La repaglinide è quasi completamente metabolizzata a livello epatico e nessuno dei metaboliti finora testati ha determinato effetti ipoglicemizzanti di rilevanza clinica.

La repaglinide e i suoi metaboliti sono escreti primariamente per via biliare. Una piccolissima frazione (meno dell'8%) della dose somministrata compare nelle urine, soprattutto come metaboliti. Meno dell'1% dei metaboliti è presente nelle feci.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenzialità carcinogenetica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina (E460)  
Fosfato di calcio monoidrogenato, anidro  
Amido di mais  
Amberlite (Polacrilin potassio)  
Povidone Glicerolo 85%  
Magnesio stearato  
Meglumina  
Poloxamer  
Ferri oxid (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna conosciuta.

### **6.3 Periodo di validità**

Due anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare nella confezione originale e tenere il contenitore accuratamente chiuso.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Il contenitore per compresse consiste in una bottiglia (polietilene bianco ad alta densità) con un tappo a vite bianco (in polipropilene), contenente 100, 500 o 1000 compresse. La confezione in blister (alluminio/alluminio) contiene rispettivamente 30, 90, 120 e 360 compresse.

- 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)**

Non pertinenti

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S  
DK-2880 Bagsværd  
Danimarca

**8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI**

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**ALLEGATO II**  
**TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL**  
**RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI**  
**FORNITURA E UTILIZZAZIONE**

**A.    TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE**

**Produttore responsabile per il rilascio dei lotti di fabbricazione:**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allè  
2880 Bagsværd  
Danimarca

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 23 febbraio 1998 dalla Danish Medicines Agency,  
378 Frederikssundsvej, DK - 2700 Brønshøj, Danimarca

**B.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.



**ALLEGATO III  
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**A. ETICHETTATURA**

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse  
in flaconi da 100 compresse**

**NovoNorm 0,5 mg compresse  
Repaglinide  
100 compresse**

Ogni compressa contiene:  
Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Tenere lontano dalla portata dei bambini.  
Tenere il contenitore accuratamente chiuso.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca**

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse  
in flaconi da 500 compresse**

**NovoNorm 0,5 mg compresse**  
Repaglinide  
500 compresse

Ogni compressa contiene:  
Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**  
**Tenere lontano dalla portata dei bambini.**  
**Tenere il contenitore accuratamente chiuso.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse  
in flaconi da 1000 compresse**

**NovoNorm 0,5 mg compresse**  
Repaglinide  
1000 compresse

Ogni compressa contiene:  
Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**  
**Tenere lontano dalla portata dei bambini.**  
**Tenere il contenitore accuratamente chiuso.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allé  
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse in blister da 30 compresse****NovoNorm 0,5 mg compresse****Repaglinide****30 compresse****Ogni compressa contiene:****Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti****Per uso orale****Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.****Tenere lontano dalla portata dei bambini.****Conservare nel confezionamento originale.****Scadenza:****Novo Nordisk A/S****Novo Allè****2880 Bagsværd, Danimarca****EU/x/xx/xxx/xxx****Lotto n.:****Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.**

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse in blister da 90 compresse****NovoNorm 0,5 mg compresse**

Repaglinide

90 compresse

Ogni compressa contiene:

Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.****Tenere lontano dalla portata dei bambini.****Conservare nel confezionamento originale.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**

Novo Allè

2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse in blister da 120 compresse**

**NovoNorm 0,5 mg compresse**  
Repaglinide  
120 compresse

Ogni compressa contiene:  
Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**  
**Tenere lontano dalla portata dei bambini.**  
**Conservare nel confezionamento originale.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse in blister da 360 compresse****NovoNorm 0,5 mg compresse**

Repaglinide

360 compresse

Ogni compressa contiene:

Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.****Tenere lontano dalla portata dei bambini.****Conservare nel confezionamento originale.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**

Novo Allè

2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento interno dei blister di NovoNorm 0,5 mg compresse****NovoNorm 0,5 mg compresse**

Repaglinide

Novo Nordisk A/S

Scadenza:

Lotto:

**Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 100 compresse  
di NovoNorm 0,5 mg compresse**

**NovoNorm 0,5 mg compresse**  
Repaglinide  
100 compresse

**Conservare in luogo asciutto**  
Per uso orale

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:  
Lotto:

---

**Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 500 compresse  
di NovoNorm 0,5 mg compresse**

**NovoNorm 0,5 mg compresse**  
Repaglinide  
500 compresse

**Conservare in luogo asciutto**  
Per uso orale

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:  
Lotto:

---

**Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 1000 compresse  
di NovoNorm 0,5 mg compresse**

**NovoNorm 0,5 mg compresse**  
Repaglinide  
1000 compresse

**Conservare in luogo asciutto**  
Per uso orale

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:  
Lotto:



**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse  
in flaconi da 100 compresse**

**NovoNorm 1 mg compresse**

Repaglinide

100 compresse

Ogni compressa contiene:

Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**

**Tenere lontano dalla portata dei bambini.**

**Tenere il contenitore accuratamente chiuso.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**

Novo Allè

2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse  
in flaconi da 500 compresse**

**NovoNorm 1 mg compresse**  
Repaglinide  
500 compresse

Ogni compressa contiene:  
Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**  
**Tenere lontano dalla portata dei bambini.**  
**Tenere il contenitore accuratamente chiuso.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allé  
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse  
in flaconi da 1000 compresse**

**NovoNorm 1 mg compresse**

Repaglinide

1000 compresse

Ogni compressa contiene:

Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**

**Tenere lontano dalla portata dei bambini.**

**Tenere il contenitore accuratamente chiuso.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**

Novo Allè

2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse in blister da 30 compresse****NovoNorm 1 mg compresse**

Repaglinide

30 compresse

Ogni compressa contiene:

Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.****Tenere lontano dalla portata dei bambini.****Conservare nel confezionamento originale.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**

Novo Allè

2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse in blister da 90 compresse****NovoNorm 1 mg compresse**

Repaglinide

90 compresse

Ogni compressa contiene:

Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.****Tenere lontano dalla portata dei bambini.****Conservare nel confezionamento originale.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**

Novo Allè

2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse in blister da 120 compresse****NovoNorm 1 mg compresse**

Repaglinide

120 compresse

Ogni compressa contiene:

Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.****Tenere lontano dalla portata dei bambini.****Conservare nel confezionamento originale.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**

Novo Allè

2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse in blister da 360 compresse**

**NovoNorm 1 mg compresse**

Repaglinide

360 compresse

Ogni compressa contiene:

Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**

**Tenere lontano dalla portata dei bambini.**

**Conservare nel confezionamento originale.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**

Novo Allè

2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento interno dei blister di NovoNorm 1 mg compresse**

**NovoNorm 1 mg compresse**

Repaglinide

Novo Nordisk A/S

Scadenza:

Lotto:

**Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 100 compresse  
di NovoNorm 1 mg compresse**

**NovoNorm 1 mg compresse**  
Repaglinide  
100 compresse

**Conservare in luogo asciutto**  
Per uso orale

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:  
Lotto:

---

**Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 500 compresse  
di NovoNorm 1 mg compresse**

**NovoNorm 1 mg compresse**  
Repaglinide  
500 compresse

**Conservare in luogo asciutto**  
Per uso orale

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:  
Lotto:

---

**Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 1000 compresse  
di NovoNorm 1 mg compresse**

**NovoNorm 1 mg compresse**  
Repaglinide  
1000 compresse

**Conservare in luogo asciutto**  
Per uso orale

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:  
Lotto:



**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse  
in flaconi da 100 compresse**

**NovoNorm 2 mg compresse**  
Repaglinide  
100 compresse

Ogni compressa contiene:  
Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**  
**Tenere lontano dalla portata dei bambini.**  
**Tenere il contenitore accuratamente chiuso.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse  
in flaconi da 500 compresse**

**NovoNorm 2 mg compresse**  
Repaglinide  
500 compresse

Ogni compressa contiene:  
Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**  
**Tenere lontano dalla portata dei bambini.**  
**Tenere il contenitore accuratamente chiuso.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse  
in flaconi da 1000 compresse**

**NovoNorm 2 mg compresse**  
Repaglinide  
1000 compresse

Ogni compressa contiene:  
Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.**  
**Tenere lontano dalla portata dei bambini.**  
**Tenere il contenitore accuratamente chiuso.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse in blister da 30 compresse****NovoNorm 2 mg compresse**

Repaglinide

30 compresse

Ogni compressa contiene:

Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.****Tenere lontano dalla portata dei bambini.****Conservare nel confezionamento originale.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**

Novo Allè

2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse in blister da 90 compresse****NovoNorm 2 mg compresse**

Repaglinide

90 compresse

Ogni compressa contiene:

Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.****Tenere lontano dalla portata dei bambini.****Conservare nel confezionamento originale.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**

Novo Allè

2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse in blister da 120 compresse****NovoNorm 2 mg compresse**

Repaglinide

120 compresse

Ogni compressa contiene:

Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.****Tenere lontano dalla portata dei bambini.****Conservare nel confezionamento originale.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**

Novo Allè

2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse in blister da 360 compresse****NovoNorm 2 mg compresse**

Repaglinide

360 compresse

Ogni compressa contiene:

Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.****Tenere lontano dalla portata dei bambini.****Conservare nel confezionamento originale.**

Scadenza:

**Novo Nordisk A/S**

Novo Allè

2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**Testo per il confezionamento interno dei blister di NovoNorm 2 mg compresse****NovoNorm 2 mg compresse**

Repaglinide

Novo Nordisk A/S

Scadenza:

Lotto:

**Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 100 compresse  
di NovoNorm 2 mg compresse**

**NovoNorm 2 mg compresse**

Repaglinide  
100 compresse

**Conservare in luogo asciutto**  
Per uso orale

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:  
Lotto:

---

**Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 500 compresse  
di NovoNorm 2 mg compresse**

**NovoNorm 2 mg compresse**  
Repaglinide  
500 compresse

**Conservare in luogo asciutto**  
Per uso orale

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:  
Lotto:

---

**Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 1000 compresse  
di NovoNorm 2 mg compresse**

**NovoNorm 2 mg compresse**  
Repaglinide  
1000 compresse

**Conservare in luogo asciutto**  
Per uso orale

**Novo Nordisk A/S**  
Novo Allè  
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:  
Lotto:



**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO****1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ**

**NovoNorm 0,5 mg compresse**  
Repaglinide

**2. CHE COSA OCCORRE SAPERE SU NovoNorm**

Il vostro medico vi parlerà del NovoNorm spiegandovene i rischi e i benefici.

Si prega di leggere questo foglio illustrativo molto attentamente prima di iniziare ad utilizzare NovoNorm. Se avete domande, siete invitati a rivolgervi al vostro medico o al farmacista per ottenere ulteriori informazioni.

**3. CHE COS'È NovoNorm?****Principio attivo ed eccipienti**

Il principio attivo è la repaglinide. NovoNorm contiene inoltre i seguenti eccipienti:

Cellulosa microcristallina (E460), fosfato di calcio monoidrogenato anidro, amido di mais, amberlite (polacrilin potassio), povidone, glicerolo 85%, magnesio stearato, meglumina, poloxamer.

**Forma farmaceutica e contenuto**

Sono disponibili compresse in tre concentrazioni. Le concentrazioni sono 0,5 mg (compresse bianche), 1 mg (compresse gialle) e 2 mg (compresse rosse). Sono disponibili 3 flaconi di differenti dimensioni contenenti ciascuna 100, 500 o 1000 compresse. Sono disponibili anche 4 confezioni in blister ciascuna contenente: 30, 90, 120 360 compresse.

**Gruppo farmacoterapeutico**

NovoNorm è un antidiabetico orale.

**4. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE**

Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsværd, Danimarca.

**5. PERCHÉ VI È STATO PRESCRITTO NovoNorm**

Il diabete tipo 2 è una malattia in cui il pancreas non produce sufficiente insulina per controllare il livello di glucosio nel sangue. Il diabete tipo 2 è anche conosciuto come diabete mellito non insulino-dipendente (NIDDM) o diabete dell'adulto. NovoNorm aiuta il pancreas a produrre una maggiore quantità di insulina in relazione ai pasti ed è impiegato per il controllo del diabete. Il trattamento con NovoNorm del diabete tipo 2 va effettuato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico. Il trattamento con NovoNorm del diabete tipo 2 deve essere iniziato quando la dieta, l'attività fisica e la riduzione di peso non sono sufficienti, da soli, a controllare (o ridurre) i livelli di glucosio nel sangue.

**6. PRIMA DI UTILIZZARE NovoNorm**

**NovoNorm non deve essere utilizzato se:**

- siete a conoscenza di essere allergici alla repaglinide (il principio attivo presente in NovoNorm) o ad uno degli eccipienti di NovoNorm
- avete il diabete tipo 1 (diabete mellito insulino-dipendente)
- siete soggetti a chetoacidosi diabetica
- siete in gravidanza o state programmando di iniziarne una
- state allattando
- avete meno di 12 anni
- avete una grave malattia renale o epatica
- assumete farmaci che influenzano la metabolizzazione di NovoNorm nell'organismo.

Consultate il vostro medico o il vostro farmacista

**Informate il vostro medico se:**

- avete problemi al fegato o ai reni
- state per essere sottoposti ad intervento chirurgico maggiore o siete stati recentemente affetti da grave malattia o infezione,

in questi casi il diabete può non essere più sotto controllo.

Il vostro medico vi informerà se il NovoNorm non è idoneo per voi a causa della presenza di una delle condizioni sopra descritte.

E' consigliabile prendere precauzioni per evitare episodi ipoglicemici durante la guida. Ciò è particolarmente importante se avete una ridotta o assente capacità di avvertire i sintomi dell'ipoglicemia o se andate incontro a frequenti episodi ipoglicemici. In tali circostanze l'opportunità di guidare deve essere ben valutata.

**7. E' POSSIBILE ASSUMERE NovoNorm CON ALTRI FARMACI?**

Il fabbisogno di NovoNorm può variare se assumete altri farmaci.

Avvisate il vostro medico curante se state assumendo uno dei seguenti farmaci o altri medicinali di cui non siete certi:

- inibitori delle monoamino ossidasi (utilizzati per il trattamento della depressione)
- beta-bloccanti non selettivi (utilizzati per il trattamento della ipertensione e di alcune malattie cardiache)
- ACE inibitori (utilizzati per il trattamento di alcune malattie cardiache)
- salicilati (aspirina)
- octreotide
- FANS
- steroidi anabolizzanti e corticosteroidi
- contraccettivi orali (utilizzati per il controllo delle nascite)
- tiazidi
- danazolo
- ormoni tiroidei (utilizzati per il trattamento dei pazienti con diminuita produzione degli ormoni tiroidei)
- simpaticomimetici (utilizzati per il trattamento dell'asma)
- antimicotici come il chetoconazolo
- antibatterici come l'eritromicina
- alcuni farmaci che possono innalzare il livello degli enzimi epatici, come la rifampicina o la fenitoina, possono ridurre l'efficacia di NovoNorm

Il vostro fabbisogno di NovoNorm può variare se bevete alcolici.

**8. L'USO DI NovoNorm**

E' importante che utilizziate NovoNorm in base alle istruzioni fornitevi dal medico. Non assumete dosaggi di NovoNorm superiori a quelli prescritti dal vostro medico.

NovoNorm va assunto prima di ogni pasto principale. Le compresse devono essere degluite con un bicchiere d'acqua. Il vostro medico curante stabilirà la dose iniziale. La dose iniziale di solito è di 0,5 mg subito prima di ogni pasto principale. La dose può essere modificata dal vostro medico fino a un massimo di 4 mg prima di un pasto principale. La massima dose giornaliera consigliata è di 16 mg.

Se dimenticate una dose, prendete la successiva come al solito, ma senza raddoppiarla.

Il vostro medico può prescrivere NovoNorm in associazione con metformina, un altro antidiabetico orale.

Poiché NovoNorm non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 18 anni o superiore ai 75, in questi pazienti l'uso di NovoNorm è sconsigliato. Questo è valido anche per i pazienti con patologia apatica di moderata-grave entità.

#### 9. EMERGENZE E SOVRADOSAGGIO

Se assumete una dose eccessiva di antidiabetici orali, la vostra glicemia può diventare troppo bassa e determinare un episodio ipoglicemico. I sintomi dell'ipoglicemia comprendono:

- cefalea
- vertigini
- stanchezza
- palpitazioni cardiache
- nervosismo e tremori
- nausea
- sudorazione

Nel caso compaia uno di questi sintomi, ingerite zollette di glucosio o di zucchero oppure bevete una bevanda zuccherata e dopo riposatevi. Se peggiorate, contattate immediatamente il vostro medico oppure il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Se gli episodi ipoglicemici non sono curati, possono diventare molto seri e provocare cefalea, nausea, vomito, disidratazione, perdita di coscienza ed anche problemi più seri.

#### 10. AVETE EFFETTI INDESIDERATI?

NovoNorm può determinare ipoglicemia.

Gli effetti indesiderati, oltre a quelli relativi ad episodi ipoglicemici, sono solitamente lievi e transitori e possono comprendere sintomi gastrointestinali quali:

- dolori addominali
- diarrea
- nausea
- vomito
- stitichezza

I seguenti episodi si sono verificati in rari casi in pazienti trattati con questo farmaco, ma non sono necessariamente correlati con la sua assunzione:

- disturbi della vista
- aumento degli enzimi epatici

Alcuni pazienti sono allergici ai farmaci. I sintomi sono eruzione cutanea e prurito. In questi casi contattate immediatamente il vostro medico.

Riferite al vostro medico la comparsa di qualsiasi effetto collaterale non menzionato in questo foglio illustrativo

#### 11. COME CONSERVARE NovoNorm

Conservate NovoNorm in un luogo asciutto, nella confezione originale accuratamente chiusa.

Non utilizzatelo dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

#### 12. ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

**FOGLIO ILLUSTRATIVO****1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ**

NovoNorm 1 mg compresse  
Repaglinide

**2. CHE COSA OCCORRE SAPERE SU NovoNorm**

Il vostro medico vi parlerà del NovoNorm spiegandovene i rischi e i benefici.

Si prega di leggere questo foglio illustrativo molto attentamente prima di iniziare ad utilizzare NovoNorm. Se avete domande, siete invitati a rivolgervi al vostro medico o al farmacista per ottenere ulteriori informazioni.

**3. CHE COS'È NovoNorm?****Principio attivo ed eccipienti**

Il principio attivo è la repaglinide. NovoNorm contiene inoltre i seguenti eccipienti:

Cellulosa microcristallina (E460), fosfato di calcio monoidrogenato anidro, amido di mais, amberlite (polacrilin potassio), povidone, glicerolo 85%, magnesio stearato, meglumina, poloxamer, ossido di ferro giallo (E172): colore delle compresse da 1 mg.

**Forma farmaceutica e contenuto**

Sono disponibili compresse in tre concentrazioni. Le concentrazioni sono 0,5 mg (compresse bianche), 1 mg (compresse gialle) e 2 mg (compresse rosse). Sono disponibili 3 flaconi di differenti dimensioni contenenti ciascuna 100, 500 o 1000 compresse. Sono disponibili anche 4 confezioni in blister ciascuna contenente: 30, 90, 120 360 compresse.

**Gruppo farmacoterapeutico**

NovoNorm è un antidiabetico orale.

**4. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE**

Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsværd, Danimarca.

**5. PERCHÉ VI È STATO PRESCRITTO NovoNorm**

Il diabete tipo 2 è una malattia in cui il pancreas non produce sufficiente insulina per controllare il livello di glucosio nel sangue. Il diabete tipo 2 è anche conosciuto come diabete mellito non insulino dipendente (NIDDM) o diabete dell'adulto. NovoNorm aiuta il pancreas a produrre una maggiore quantità di insulina in relazione ai pasti ed è impiegato per il controllo del diabete. Il trattamento con NovoNorm del diabete tipo 2 va effettuato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico. Il trattamento con NovoNorm del diabete tipo 2 deve essere iniziato quando la dieta, l'attività fisica e la riduzione di peso non sono sufficienti, da soli, a controllare (o ridurre) i livelli di glucosio nel sangue.

**6. PRIMA DI UTILIZZARE NovoNorm****NovoNorm non deve essere utilizzato se:**

- siete a conoscenza di essere allergici alla repaglinide (il principio attivo presente in NovoNorm) o ad uno degli eccipienti di NovoNorm
  - avete il diabete tipo 1 (diabete mellito insulino dipendente)
  - siete soggetti a chetoacidosi diabetica
  - siete in gravidanza o state programmando di iniziarne una
  - state allattando
  - avete meno di 12 anni
  - avete una grave malattia renale o epatica
  - assumete farmaci che influenzano la metabolizzazione di NovoNorm nell'organismo.
- Consultate il vostro medico o il vostro farmacista

**Informate il vostro medico se:**

- avete problemi al fegato o ai reni
- state per essere sottoposti ad intervento chirurgico maggiore o siete stati recentemente affetti da grave malattia o infezione,

in questi casi il diabete può non essere più sotto controllo.

Il vostro medico vi informerà se il NovoNorm non è idoneo per voi a causa della presenza di una delle condizioni sopra descritte.

E' consigliabile prendere precauzioni per evitare episodi ipoglicemici durante la guida. Ciò è particolarmente importante se avete una ridotta o assente capacità di avvertire i sintomi dell'ipoglicemia o se andate incontro a frequenti episodi ipoglicemici. In tali circostanze l'opportunità di guidare deve essere ben valutata.

**7. E' POSSIBILE ASSUMERE NovoNorm CON ALTRI FARMACI?**

Il fabbisogno di NovoNorm può variare se assumete altri farmaci.

Avvisate il vostro medico curante se state assumendo uno dei seguenti farmaci o altri medicinali di cui non siete certi:

- inibitori delle monoamino ossidasi (utilizzati per il trattamento della depressione)
- beta-bloccanti non selettivi (utilizzati per il trattamento della ipertensione e di alcune malattie cardiache)
- ACE inibitori (utilizzati per il trattamento di alcune malattie cardiache)
- salicilati (aspirina)
- octreotide
- FANS
- steroidi anabolizzanti e corticosteroidi
- contraccettivi orali (utilizzati per il controllo delle nascite)
- tiazidi
- danazolo
- ormoni tiroidei (utilizzati per il trattamento dei pazienti con diminuita produzione degli ormoni tiroidei)
- simpaticomimetici (utilizzati per il trattamento dell'asma)
- antimicotici come il chetoconazolo
- antibatterici come l'eritromicina
- alcuni farmaci che possono innalzare il livello degli enzimi epatici, come la rifampicina o la fenitoina, possono ridurre l'efficacia di NovoNorm

Il vostro fabbisogno di NovoNorm può variare se bevete alcolici.

**8. L'USO DI NovoNorm**

E' importante che utilizziate NovoNorm in base alle istruzioni fornitevi dal medico. Non assumete dosaggi di NovoNorm superiori a quelli prescritti dal vostro medico.

NovoNorm va assunto prima di ogni pasto principale. Le compresse devono essere deglutite con un bicchiere d'acqua. Il vostro medico curante stabilirà la dose iniziale. La dose iniziale di solito è di 0,5 mg subito prima di ogni pasto principale. La dose può essere modificata dal vostro medico fino a un massimo di 4 mg prima di un pasto principale. La massima dose giornaliera consigliata è di 16 mg.

Se dimenticate una dose, prendete la successiva come al solito, ma senza raddoppiarla.

Il vostro medico può prescrivere NovoNorm in associazione con metformina, un altro antidiabetico orale.

Poiché NovoNorm non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 18 anni o superiore ai 75, in questi pazienti l'uso di NovoNorm è sconsigliato. Questo è valido anche per i pazienti con patologia apatica di moderata-grave entità.

#### 9. EMERGENZE E SOVRADOSAGGIO

Se assumete una dose eccessiva di antidiabetici orali, la vostra glicemia può diventare troppo bassa e determinare un episodio ipoglicemico. I sintomi dell'ipoglicemia comprendono:

- cefalea
- vertigini
- stanchezza
- palpitazioni cardiache
- nervosismo e tremori
- nausea
- sudorazione

Nel caso compaia uno di questi sintomi, ingerite zollette di glucosio o di zucchero oppure bevete una bevanda zuccherata e dopo riposatevi. Se peggiorate, contattate immediatamente il vostro medico oppure il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Se gli episodi ipoglicemici non sono curati, possono diventare molto seri e provocare cefalea, nausea, vomito, disidratazione, perdita di coscienza ed anche problemi più seri.

#### 10. AVETE EFFETTI INDESIDERATI?

*NovoNorm può determinare ipoglicemia.*

Gli effetti indesiderati, oltre a quelli relativi ad episodi ipoglicemici, sono solitamente lievi e transitori e possono comprendere sintomi gastrointestinali quali:

- dolori addominali
- diarrea
- nausea
- vomito
- stitichezza

I seguenti episodi si sono verificati in rari casi in pazienti trattati con questo farmaco, ma non sono necessariamente correlati con la sua assunzione:

- disturbi della vista
- aumento degli enzimi epatici

Alcuni pazienti sono allergici ai farmaci. I sintomi sono eruzione cutanea e prurito. In questi casi contattate immediatamente il vostro medico.

Riferite al vostro medico la comparsa di qualsiasi effetto collaterale non menzionato in questo foglio illustrativo

#### 11. COME CONSERVARE NovoNorm

Conservate NovoNorm in un luogo asciutto, nella confezione originale accuratamente chiusa.

Non utilizzatelo dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

#### 12. ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

**FOGLIO ILLUSTRATIVO****1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ**

**NovoNorm 2 mg compresse**

Repaglinide

**2. CHE COSA OCCORRE SAPERE SU NovoNorm**

Il vostro medico vi parlerà del NovoNorm spiegandovene i rischi e i benefici.

Si prega di leggere questo foglio illustrativo molto attentamente prima di iniziare ad utilizzare NovoNorm. Se avete domande, siete invitati a rivolgervi al vostro medico o al farmacista per ottenere ulteriori informazioni.

**3. CHE COS'È NovoNorm?****Principio attivo ed eccipienti**

Il principio attivo è la repaglinide. NovoNorm contiene inoltre i seguenti eccipienti:

Cellulosa microcristallina (E460), fosfato di calcio monoidrogenato anidro, amido di mais, amberlite (polacrilin potassio), povidone, glicerolo 85%, magnesio stearato, meglumina, poloxamer, ossido di ferro rosso (E172): colore delle compresse da 2 mg.

**Forma farmaceutica e contenuto**

Sono disponibili compresse in tre concentrazioni. Le concentrazioni sono 0,5 mg (compresse bianche), 1 mg (compresse gialle) e 2 mg (compresse rosse). Sono disponibili 3 flaconi di differenti dimensioni contenenti ciascuna 100, 500 o 1000 compresse. Sono disponibili anche 4 confezioni in blister ciascuna contenente: 30, 90, 120 360 compresse.

**Gruppo farmacoterapeutico**

NovoNorm è un antidiabetico orale.

**4. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE**

Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsværd, Danimarca.

**5. PERCHÉ VI È STATO PRESCRITTO NovoNorm**

Il diabete tipo 2 è una malattia in cui il pancreas non produce sufficiente insulina per controllare il livello di glucosio nel sangue. Il diabete tipo 2 è anche conosciuto come diabete mellito non insulino-dipendente (NIDDM) o diabete dell'adulto. NovoNorm aiuta il pancreas a produrre una maggiore quantità di insulina in relazione ai pasti ed è impiegato per il controllo del diabete. Il trattamento con NovoNorm del diabete tipo 2 va effettuato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico. Il trattamento con NovoNorm del diabete tipo 2 deve essere iniziato quando la dieta, l'attività fisica e la riduzione di peso non sono sufficienti, da soli, a controllare (o ridurre) i livelli di glucosio nel sangue.

**6. PRIMA DI UTILIZZARE NovoNorm**

**NovoNorm non deve essere utilizzato se:**

- siete a conoscenza di essere allergici alla repaglinide (il principio attivo presente in NovoNorm) o ad uno degli eccipienti di NovoNorm
  - avete il diabete tipo 1 (diabete mellito insulino-dipendente)
  - siete soggetti a chetoacidosi diabetica
  - siete in gravidanza o state programmando di iniziarne una
  - state allattando
  - avete meno di 12 anni
  - avete una grave malattia renale o epatica
  - assumete farmaci che influenzano la metabolizzazione di NovoNorm nell'organismo.
- Consultate il vostro medico o il vostro farmacista

**Informate il vostro medico se:**

- avete problemi al fegato o ai reni
- state per essere sottoposti ad intervento chirurgico maggiore o siete stati recentemente affetti da grave malattia o infezione,

in questi casi il diabete può non essere più sotto controllo.

Il vostro medico vi informerà se il NovoNorm non è idoneo per voi a causa della presenza di una delle condizioni sopra descritte.

E' consigliabile prendere precauzioni per evitare episodi ipoglicemici durante la guida. Ciò è particolarmente importante se avete una ridotta o assente capacità di avvertire i sintomi dell'ipoglicemia o se andate incontro a frequenti episodi ipoglicemici. In tali circostanze l'opportunità di guidare deve essere ben valutata.

#### **7. E' POSSIBILE ASSUMERE NovoNorm CON ALTRI FARMACI?**

Il fabbisogno di NovoNorm può variare se assumete altri farmaci.

Avvisate il vostro medico curante se state assumendo uno dei seguenti farmaci o altri medicinali di cui non siete certi:

- inibitori delle monoamino ossidasi (utilizzati per il trattamento della depressione)
- beta-bloccanti non selettivi (utilizzati per il trattamento della ipertensione e di alcune malattie cardiache)
- ACE inibitori (utilizzati per il trattamento di alcune malattie cardiache)
- salicilati (aspirina)
- octreotide
- FANS
- steroidi anabolizzanti e corticosteroidi
- contraccettivi orali (utilizzati per il controllo delle nascite)
- tiazidi
- danazolo
- ormoni tiroidei (utilizzati per il trattamento dei pazienti con diminuita produzione degli ormoni tiroidei)
- simpaticomimetici (utilizzati per il trattamento dell'asma)
- antimicotici come il chetoconazolo
- antibatterici come l'eritromicina
- alcuni farmaci che possono innalzare il livello degli enzimi epatici, come la rifampicina o la fenitoina, possono ridurre l'efficacia di NovoNorm

Il vostro fabbisogno di NovoNorm può variare se bevete alcolici.

#### **8. L'USO DI NovoNorm**

E' importante che utilizziate NovoNorm in base alle istruzioni fornitevi dal medico. Non assumete dosaggi di NovoNorm superiori a quelli prescritti dal vostro medico.

NovoNorm va assunto prima di ogni pasto principale. Le compresse devono essere deglutite con un bicchiere d'acqua. Il vostro medico curante stabilirà la dose iniziale. La dose iniziale di solito è di 0,5 mg subito prima di ogni pasto principale. La dose può essere modificata dal vostro medico fino a un massimo di 4 mg prima di un pasto principale. La massima dose giornaliera consigliata è di 16 mg.

Se dimenticate una dose, prendete la successiva come al solito, ma senza raddoppiarla.

Il vostro medico può prescrivere NovoNorm in associazione con metformina, un altro antidiabetico orale.



Poiché NovoNorm non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 18 anni o superiore ai 75, in questi pazienti l'uso di NovoNorm è sconsigliato. Questo è valido anche per i pazienti con patologia apatica di moderata-grave entità.

#### 9. EMERGENZE E SOVRADOSAGGIO

Se assumete una dose eccessiva di antidiabetici orali, la vostra glicemia può diventare troppo bassa e determinare un episodio ipoglicemico. I sintomi dell'ipoglicemia comprendono:

- cefalea
- vertigini
- stanchezza
- palpitazioni cardiache
- nervosismo e tremori
- nausea
- sudorazione

Nel caso compaia uno di questi sintomi, ingerite zollette di glucosio o di zucchero oppure bevete una bevanda zuccherata e dopo riposatevi. Se peggiorate, contattate immediatamente il vostro medico oppure il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Se gli episodi ipoglicemici non sono curati, possono diventare molto seri e provocare cefalea, nausea, vomito, disidratazione, perdita di coscienza ed anche problemi più seri.

#### 10. AVETE EFFETTI INDESIDERATI?

NovoNorm può determinare ipoglicemia.

Gli effetti indesiderati, oltre a quelli relativi ad episodi ipoglicemici, sono solitamente lievi e transitori e possono comprendere sintomi gastrointestinali quali:

- dolori addominali
- diarrea
- nausea
- vomito
- stitichezza

I seguenti episodi si sono verificati in rari casi in pazienti trattati con questo farmaco, ma non sono necessariamente correlati con la sua assunzione:

- disturbi della vista
- aumento degli enzimi epatici

Alcuni pazienti sono allergici ai farmaci. I sintomi sono eruzione cutanea e prurito. In questi casi contattate immediatamente il vostro medico.

Riferite al vostro medico la comparsa di qualsiasi effetto collaterale non menzionato in questo foglio illustrativo

#### 11. COME CONSERVARE NovoNorm

Conservate NovoNorm in un luogo asciutto, nella confezione originale accuratamente chiusa.

Non utilizzatelo dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

#### 12. ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

99A1413

---

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*  
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

---

# ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

## ABRUZZO

- ◇ **CHIETI**  
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI - DE LUCA  
Via A. Herio, 21
- ◇ **L'AQUILA**  
LIBRERIA LA LUNA  
Viale Persichetti, 9/A
- ◇ **PESCARA**  
LIBRERIA COSTANTINI DIDATTICA  
Corso V. Emanuele, 146  
LIBRERIA DELL'UNIVERSITÀ  
Via Galilei (ang. via Gramsci)
- ◇ **SULMONA**  
LIBRERIA UFFICIO IN  
Circonv. Occidentale, 10
- ◇ **TERAMO**  
LIBRERIA DE LUCA  
Via Riccitelli, 6

## BASILICATA

- ◇ **MATERA**  
LIBRERIA MONTEMURRO  
Via delle Beccherie, 69
- ◇ **POTENZA**  
LIBRERIA PAGGI ROSA  
Via Pretoria

## CALABRIA

- ◇ **CATANZARO**  
LIBRERIA NISTICÒ  
Via A. Daniele, 27
- ◇ **COSENZA**  
LIBRERIA DOMUS  
Via Monte Santo, 70/A
- ◇ **PALMI**  
LIBRERIA IL TEMPERINO  
Via Roma, 31
- ◇ **REGGIO CALABRIA**  
LIBRERIA L'UFFICIO  
Via B. Buozzi, 23/A/B/C
- ◇ **VIBO VALENTIA**  
LIBRERIA AZZURRA  
Corso V. Emanuele III

## CAMPANIA

- ◇ **ANGRI**  
CARTOLIBRERIA AMATO  
Via dei Goti, 11
- ◇ **AVELLINO**  
LIBRERIA GUIDA 3  
Via Vasto, 15  
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI  
Via Matteotti, 30-32  
CARTOLIBRERIA CESA  
Via G. Nappi, 47
- ◇ **BENEVENTO**  
LIBRERIA LA GIUDIZIARIA  
Via F. Paga, 11  
LIBRERIA MASONE  
Viale Rettori, 71
- ◇ **CASERTA**  
LIBRERIA GUIDA 3  
Via Caduti sul Lavoro, 29-33
- ◇ **CASTELLAMMARE DI STABIA**  
LINEA SCUOLA  
Via Raiola, 69/D
- ◇ **CAVA DEI TIRRENI**  
LIBRERIA RONDINELLA  
Corso Umberto I, 253
- ◇ **ISCHIA PORTO**  
LIBRERIA GUIDA 3  
Via Sogliuzzo
- ◇ **NAPOLI**  
LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO  
Via Caravita, 30  
LIBRERIA GUIDA 1  
Via Portofino, 20-23  
LIBRERIA L'ATENEO  
Viale Augusto, 168-170  
LIBRERIA GUIDA 2  
Via Merliani, 118  
LIBRERIA I.B.S.  
Salita del Casale, 18
- ◇ **NOCERA INFERIORE**  
LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO  
Via Fava, 51;

- ◇ **POLLA**  
CARTOLIBRERIA GM  
Via Crispi
- ◇ **SALERNO**  
LIBRERIA GUIDA  
Corso Garibaldi, 142

## EMILIA-ROMAGNA

- ◇ **BOLOGNA**  
LIBRERIA GIURIDICA CERUTI  
Piazza Tribunali, 5/F  
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI  
Via Castiglione, 1/C  
GIURIDICA EDINFORM  
Via delle Scuole, 38
- ◇ **CARPI**  
LIBRERIA BULGARELLI  
Corso S. Cabassi, 15
- ◇ **CESENA**  
LIBRERIA BETTINI  
Via Vescovado, 5
- ◇ **FERRARA**  
LIBRERIA PASELLO  
Via Canonica, 16-18
- ◇ **FORLÌ**  
LIBRERIA CAPPELLI  
Via Lazzaretto, 51  
LIBRERIA MODERNA  
Corso A. Diaz, 12
- ◇ **MODENA**  
LIBRERIA GOLIARDICA  
Via Berengario, 60
- ◇ **PARMA**  
LIBRERIA PIROLA PARMA  
Via Farini, 34/D
- ◇ **PIACENZA**  
NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO  
Via Quattro Novembre, 160
- ◇ **REGGIO EMILIA**  
LIBRERIA MODERNA  
Via Farini, 1/M
- ◇ **RIMINI**  
LIBRERIA DEL PROFESSIONISTA  
Via XXII Giugno, 3

## FRIULI-VENEZIA GIULIA

- ◇ **GORIZIA**  
CARTOLIBRERIA ANTONINI  
Via Mazzini, 16
- ◇ **PORDENONE**  
LIBRERIA MINERVA  
Piazzale XX Settembre, 22/A
- ◇ **TRIESTE**  
LIBRERIA TERGESTI  
Piazza Borsa, 15 (gall. Tergesteo)
- ◇ **UDINE**  
LIBRERIA BENEDETTI  
Via Mercatovecchio, 13  
LIBRERIA TARANTOLA  
Via Vittorio Veneto, 20

## LAZIO

- ◇ **FROSINONE**  
LIBRERIA EDICOLA CARINCI  
Piazza Madonna della Neve, s.n.c.
- ◇ **LATINA**  
LIBRERIA GIURIDICA LA FORENSE  
Viale dello Statuto, 28-30
- ◇ **RIETI**  
LIBRERIA LA CENTRALE  
Piazza V. Emanuele, 8
- ◇ **ROMA**  
LIBRERIA ECONOMICO GIURIDICA  
Via S. Maria Maggiore, 121  
LIBRERIA DE MIRANDA  
Viale G. Cesare, 51/E-F-G  
LIBRERIA EDITALIA  
Via dei Prefetti, 16 (Piazza del Parlamento)  
LIBRERIA LAURUS ROBUFFO  
Via San Martino della Battaglia, 35

LIBRERIA L'UNIVERSITARIA  
Viale Ippocrate, 99  
LIBRERIA IL TRITONE  
Via Tritone, 61/A  
LIBRERIA MEDICHINI  
Via Marcantonio Colonna, 68-70  
LA CONTABILE  
Via Tuscolana, 1027

- ◇ **SORA**  
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI  
Via Abruzzo, 4
- ◇ **TIVOLI**  
LIBRERIA MANNELLI  
Viale Mannelli, 10
- ◇ **VITERBO**  
LIBRERIA "AR"  
Palazzo Uffici Finanziari - Loc. Pietraro  
LIBRERIA DE SANTIS  
Via Venezia Giulia, 5

## LIGURIA

- ◇ **CHIAVARI**  
CARTOLERIA GIORGINI  
Piazza N.S. dell'Orto, 37-38
- ◇ **GENOVA**  
LIBRERIA GIURIDICA DI A. TERENGHI  
& DARIO CEROLI  
Galleria E. Martino, 9
- ◇ **IMPERIA**  
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI - DI VIALE  
Viale Matteotti, 43/A-45

## LOMBARDIA

- ◇ **BERGAMO**  
LIBRERIA LORENZELLI  
Via G. D'Alzano, 5
- ◇ **BRESCIA**  
LIBRERIA QUERINIANA  
Via Trieste, 13
- ◇ **BRESSO**  
LIBRERIA CORRIDONI  
Via Corridoni, 11
- ◇ **BUSTO ARSIZIO**  
CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO  
Via Milano, 4
- ◇ **COMO**  
LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI  
Via Mentana, 15
- ◇ **GALLARATE**  
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI  
Via Pulicelli, 1 (ang. p. risorgimento)  
LIBRERIA TOP OFFICE  
Via Torino, 8
- ◇ **LECCO**  
LIBRERIA PIROLA - DI LAZZARINI  
Corso Mart. Liberazione, 100/A
- ◇ **LIPOMO**  
EDITRICE CESARE NANI  
Via Statale Briantea, 79
- ◇ **LODI**  
LA LIBRERIA S.a.s.  
Via Defendente, 32
- ◇ **MANTOVA**  
LIBRERIA ADAMO DI PELLEGRINI  
Corso Umberto I, 32
- ◇ **MILANO**  
LIBRERIA CONCESSIONARIA  
IPZS-CALABRESE  
Galleria V. Emanuele II, 13-15
- ◇ **MONZA**  
LIBRERIA DELL'ARENGARIO  
Via Mapelli, 4
- ◇ **PAVIA**  
LIBRERIA GALASSIA  
Corso Mazzini, 28
- ◇ **SONDRIO**  
LIBRERIA MAC  
Via Caimi, 14
- ◇ **VARESE**  
LIBRERIA PIROLA - DI MITRANO  
Via Albuzzi, 8



**Segue: LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

**MARCHE**

- ◇ **ANCONA**  
LIBRERIA FOGOLA  
Piazza Cavour, 4-5-6
- ◇ **ASCOLI PICENO**  
LIBRERIA PROSPERI  
Largo Crivelli, 8
- ◇ **MACERATA**  
LIBRERIA UNIVERSITARIA  
Via Don Minzoni, 6
- ◇ **PESARO**  
LIBRERIA PROFESSIONALE MARCHIGIANA  
Via Mameli, 34
- ◇ **S. BENEDETTO DEL TRONTO**  
LA BIBLIOFILA  
Via Ugo Bassi, 38

**MOLISE**

- ◇ **CAMPOBASSO**  
LIBRERIA GIURIDICA D.I.E.M.  
Via Capriglione, 42-44  
CENTRO LIBRARIO MOLISANO  
Viale Manzoni, 81-83

**PIEMONTE**

- ◇ **ALBA**  
CASA EDITRICE I.C.A.P.  
Via Vittorio Emanuele, 19
- ◇ **ALESSANDRIA**  
LIBRERIA INTERNAZIONALE BERTOLOTI  
Corso Roma, 122
- ◇ **BIELLA**  
LIBRERIA GIOVANNACCI  
Via Italia, 14
- ◇ **CUNEO**  
CASA EDITRICE ICAP  
Piazza dei Galimberti, 10
- ◇ **NOVARA**  
EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA  
Via Costa, 32
- ◇ **TORINO**  
CARTIERE MILIANI FABRIANO  
Via Cavour, 17
- ◇ **VERBANIA**  
LIBRERIA MARGAROLI  
Corso Mameli, 55 - Intra
- ◇ **VERCELLI**  
CARTOLIBRERIA COPPO  
Via Galileo Ferraris, 70

**PUGLIA**

- ◇ **ALTAMURA**  
LIBRERIA JOLLY CART  
Corso V. Emanuele, 16
- ◇ **BARI**  
CARTOLIBRERIA QUINTILIANO  
Via Arcidiacono Giovanni, 9  
LIBRERIA PALOMAR  
Via P. Amedeo, 176/B  
LIBRERIA LATERZA GIUSEPPE & FIGLI  
Via Sparano, 134  
LIBRERIA FRATELLI LATERZA  
Via Crisanzio, 16
- ◇ **BRINDISI**  
LIBRERIA PIAZZO  
Corso Garibaldi, 38/A
- ◇ **CERIGNOLA**  
LIBRERIA VASCIABEO  
Via Gubbio, 14
- ◇ **FOGGIA**  
LIBRERIA PATIERNO  
Via Dante, 21
- ◇ **LECCE**  
LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO  
Via Palmieri, 30
- ◇ **MANFREDONIA**  
LIBRERIA IL PAPIRO  
Corso Manfredi, 126
- ◇ **MOLFETTA**  
LIBRERIA IL GHIGNO  
Via Campanella, 24
- ◇ **TARANTO**  
LIBRERIA FUMAROLA  
Corso Italia, 229

**SARDEGNA**

- ◇ **CAGLIARI**  
LIBRERIA F.LLI DESSI  
Corso V. Emanuele, 30-32
- ◇ **ORISTANO**  
LIBRERIA CANU  
Corso Umberto I, 19
- ◇ **SASSARI**  
LIBRERIA MESSAGGERIE SARDE  
Piazza Castello, 11  
LIBRERIA AKA  
Via Roma, 42

**SICILIA**

- ◇ **ACIREALE**  
LIBRERIA S.G.C. ESSEGICI S.a.s.  
Via Caronda, 8-10  
CARTOLIBRERIA BONANNO  
Via Vittorio Emanuele, 194
- ◇ **AGRIGENTO**  
TUTTO SHOPPING  
Via Panoramica dei Templi, 17
- ◇ **CALTANISSETTA**  
LIBRERIA SCIASCIA  
Corso Umberto I, 111
- ◇ **CASTELVETRANO**  
CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA  
Via Q. Sella, 106-108
- ◇ **CATANIA**  
LIBRERIA LA PAGLIA  
Via Etnea, 393  
LIBRERIA ESSEGICI  
Via F. Riso, 56  
LIBRERIA RIOLO FRANCESCA  
Via Vittorio Emanuele, 137
- ◇ **GIARRE**  
LIBRERIA LA SENORITA  
Corso Italia, 132-134
- ◇ **MESSINA**  
LIBRERIA PIROLA MESSINA  
Corso Cavour, 55
- ◇ **PALERMO**  
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO  
Via Ruggero Settimo, 37  
LIBRERIA FORENSE  
Via Maqueda, 185  
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO  
Piazza V. E. Orlando, 15-19  
LIBRERIA MERCURIO L.I.C.A.M.  
Piazza S. G. Bosco, 3  
LIBRERIA DARIO FLACCOVIO  
Viale Ausonia, 70  
LIBRERIA CICALA INGUAGGIATO  
Via Villafermosa, 28  
LIBRERIA SCHOOL SERVICE  
Via Galletti, 225
- ◇ **S. GIOVANNI LA PUNTA**  
LIBRERIA DI LORENZO  
Via Roma, 259
- ◇ **SIRACUSA**  
LA LIBRERIA DI VALVO E SPADA  
Piazza Euripide, 22
- ◇ **TRAPANI**  
LIBRERIA LO BUE  
Via Cascio Cortese, 8  
LIBRERIA GIURIDICA DI SAFINA  
Corso Italia, 81

**TOSCANA**

- ◇ **AREZZO**  
LIBRERIA PELLEGRINI  
Via Cavour, 42
- ◇ **FIRENZE**  
LIBRERIA PIROLA -già Etruria-  
Via Cavour, 46/R  
LIBRERIA MARZOCCO  
Via de' Martelli, 22/R  
LIBRERIA ALFANI  
Via Alfani, 84-86/R

- ◇ **GROSSETO**  
NUOVA LIBRERIA  
Via Mille, 6/A
- ◇ **LIVORNO**  
LIBRERIA AMEDEO NUOVA  
Corso Amedeo, 23-27  
LIBRERIA IL PENTAFOLIO  
Via Firenze, 4/B
- ◇ **LUCCA**  
LIBRERIA BARONI ADRI  
Via S. Paolino, 45-47  
LIBRERIA SESTANTE  
Via Montanara, 47
- ◇ **MASSA**  
LIBRERIA IL MAGGIOLINO  
Via Europa, 19
- ◇ **PISA**  
LIBRERIA VALLERINI  
Via dei Mille, 13
- ◇ **PISTOIA**  
LIBRERIA UNIVERSITARIA TURELLI  
Via Macallè, 37
- ◇ **PRATO**  
LIBRERIA GORI  
Via Ricasoli, 25
- ◇ **SIENA**  
LIBRERIA TICCI  
Via delle Terme, 5-7
- ◇ **VIAREGGIO**  
LIBRERIA IL MAGGIOLINO  
Via Puccini, 38

**TRENTINO-ALTO ADIGE**

- ◇ **TRENTO**  
LIBRERIA DISERTORI  
Via Diaz, 11

**UMBRIA**

- ◇ **FOLIGNO**  
LIBRERIA LUNA  
Via Gramsci, 41
- ◇ **PERUGIA**  
LIBRERIA SIMONELLI  
Corso Vannucci, 82  
LIBRERIA LA FONTANA  
Via Sicilia, 53
- ◇ **TERNI**  
LIBRERIA ALTEROCCA  
Corso Tacito, 29

**VENETO**

- ◇ **BELLUNO**  
LIBRERIA CAMPDEL  
Piazza Martiri, 27/D
- ◇ **CONEGLIANO**  
LIBRERIA CANOVA  
Via Cavour, 6/B
- ◇ **PADOVA**  
LIBRERIA DIEGO VALERI  
Via Roma, 114  
IL LIBRACCIO  
Via Portello, 42
- ◇ **ROVIGO**  
CARTOLIBRERIA PAVANELLO  
Piazza V. Emanuele, 2
- ◇ **TREVISO**  
CARTOLIBRERIA CANOVA  
Via Calmaggione, 31
- ◇ **VENEZIA**  
CENTRO DIFFUSIONE PRODOTTI  
EDITORIALI I.P.Z.S.  
S. Marco 1893/B - Campo S. Fantin
- ◇ **VERONA**  
LIBRERIA L.E.G.I.S.  
Via Adigetto, 43  
LIBRERIA GROSSO GHELFI BARBATO  
Via G. Carducci, 44  
LIBRERIA GIURIDICA EDITRICE  
Via Costa, 5
- ◇ **VICENZA**  
LIBRERIA GALLA 1880  
Corso Palladio, 11



## MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

- presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10;
- presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

## PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1999

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1999  
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1999 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1999

### PARTE PRIMA SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI

Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

<b>Tipo A</b> Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:			
· annuale	L.	508.000	
· semestrale	L.	289.000	
<b>Tipo A1</b> Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:			
· annuale	L.	416.000	
· semestrale	L.	231.000	
<b>Tipo A2</b> Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i provvedimenti non legislativi:			
· annuale	L.	115.500	
· semestrale	L.	69.000	
<b>Tipo B</b> Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:			
· annuale	L.	107.000	
· semestrale	L.	70.000	
<b>Tipo C</b> Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:			
· annuale	L.	273.000	
· semestrale	L.	150.000	
<b>Tipo D</b> Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:			
· annuale	L.	106.000	
· semestrale	L.	68.000	
<b>Tipo E</b> Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:			
· annuale	L.	267.000	
· semestrale	L.	145.000	
<b>Tipo F</b> Completo. Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e non legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (ex tipo F):			
· annuale	L.	1.097.000	
· semestrale	L.	593.000	
<b>Tipo F1</b> Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso il tipo A2):			
· annuale	L.	982.000	
· semestrale	L.	520.000	

Integrando con la somma di L. 150.000 il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale - parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1999.

Prezzo di vendita di un fascicolo separato della serie generale	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo separato delle serie speciali I, II e III, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della IV serie speciale «Concorsi ed esami»	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo indici mensili, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

### Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	162.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

### Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	105.000
Prezzo di vendita di un fascicolo separato	L.	8.000

### Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1999

(Serie generale Supplementi ordinari Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

### PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	474.000
Abbonamento semestrale	L.	283.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato Piazza G. Verdi, 10 00100 ROMA

Ufficio abbonamenti  
☎ 06 85082149/85082221

Vendita pubblicazioni  
☎ 06 85082150/85082276

Ufficio inserzioni  
☎ 06 85082146/85082189

Numero verde  
☎ 167-864035



\* 4 1 1 2 5 0 0 5 5 2 9 9 \*

**L. 12.000**